

Série A, N° 1435
N° d'ordre 2299

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Joseph SKAPIER

*Docteur en Médecine
Ancien interne des Hôpitaux
Licencié ès Sciences*

1^{re} THÈSE. — Etude de la régénération et de la cicatrisation des lésions cutanées expérimentales.

2^e THÈSE. — Propositions données par la Faculté.

Soutenues le 17 Octobre 1933, devant la Commission d'examen

MM. WINTREBERT, Président.

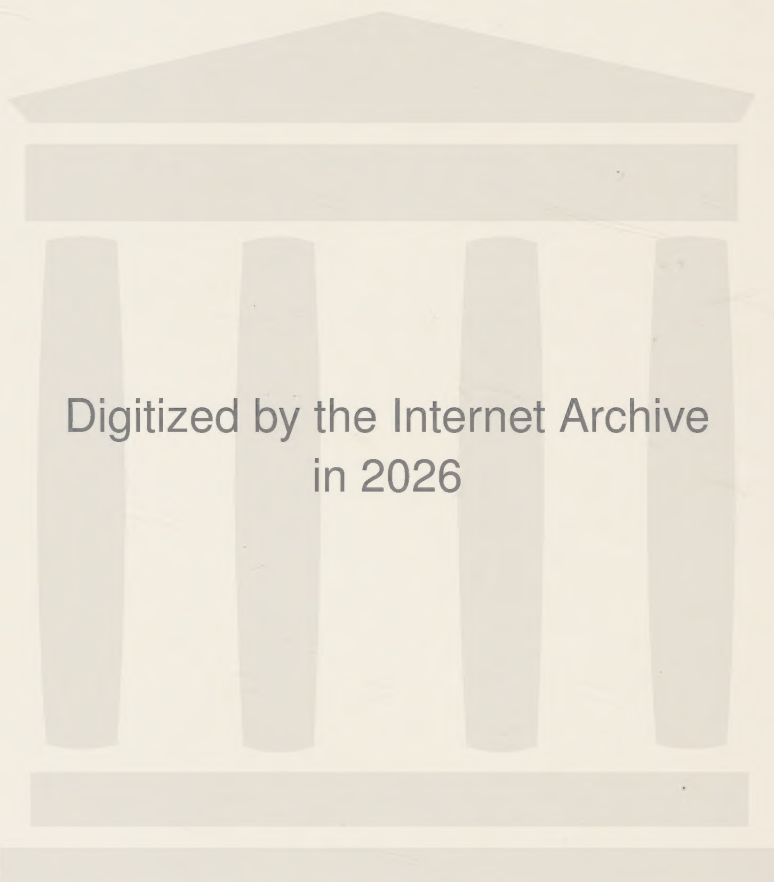
Robert LÉVY
Marcel PRENANT } *Examineurs.*

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1933

ÉTUDE DE LA RÉGÉNÉRATION
ET DE LA CICATRISATION DES LÉSIONS
CUTANÉES EXPÉRIMENTALES



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Série A, N° 1435
N° d'ordre 2299

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Joseph SKAPIER

*Docteur en Médecine
Ancien interne des Hôpitaux
Licencié ès Sciences*

1^{re} THÈSE. — **Etude de la régénération et de la cicatrisation des lésions cutanées expérimentales.**

2^e THÈSE. — Propositions données par la Faculté.

Soutenues le

1933, devant la Commission d'examen

MM. WINTREBERT, *Président.*

Robert LÉVY
Marcel PRENANT } *Examineurs.*

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1933

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

Doyen C. MAURAIN, Professeur, Physique du globe.

Doyen honoraire H. MOLLIARD.

Professeurs honoraires.. }
 H. LE CHATELIER.
 H. LEBESGUE.
 A. FERNBACH.
 A. LEDUC.
 Émile PICARD.
 Rémy PERRIER.
 Léon BRILLOUIN.
 A. DEREIMS.

E. GOURSAT..... Analyse supérieure et algèbre supérieure.
 P. JANET..... Électrotechnique générale.
 F. WALLERANT..... Minéralogie.
 P. PAINLEVÉ..... Mécanique analytique et mécanique céleste.
 Gabriel BERTRAND... Chimie biologique.
 Mme P. CURIE.... Physique générale et radioactivité.
 M. CAULLERY..... Zoologie (Evolution des êtres organisés).
 G. URBAIN..... Chimie générale.
 Émile BOREL..... Calcul des probabilités et Physique mathém.
 L. MARCHIS..... Aviation.
 Jean PERRIN..... Chimie physique.
 H. ABRAHAM..... Physique.
 E. CARTAN..... Géométrie supérieure.
 M. MOLLIARD..... Physiologie végétale.
 L. LAPICQUE..... Physiologie générale.
 E. VESSIOT..... Théorie des fonctions et théorie des transformations.
 A. COTTON..... Physique.
 J. DRACH..... Application de l'analyse à la géométrie.
 Charles FABRY.... Physique.
 Charles PÉRIZ.... Zoologie.
 Léon BERTRAND... Géologie structurale et géologie appliquée.
 P.-A. DANGEARD... Botanique.
 R. LESPIEAU..... Théories chimiques.
 Paul MONTEL..... Mécanique rationnelle.
 P. WINTREBERT... Anatomie et histologie comparées.
 E. RABAUD..... Biologie expérimentale.
 O. DUBOSQ..... Biologie maritime.
 P. PORTIER..... Physiologie comparée.
 E. BLAISE..... Chimie organique.
 G. JULIA..... Calcul différentiel et calcul intégral.
 L. LUTAUD..... Géographie physique et géologie dynamique.
 Eugène BLOCH.... Physique théorique et physique céleste.
 Henri VILLAT..... Mécanique des fluides et applications.
 Ch. JACOB..... Géologie.
 P. PASCAL..... Chimie générale.
 V. AUGER..... Chimie appliquée.
 H. BÉNARD..... Mécanique expérimentale des fluides.
 E. ESCLANGON... Astronomie.
 L. BLARINGHEM... Botanique.
 C. MAUGUIN..... Minéralogie.
 A. DENJOY..... Mathématiques générales.
 A. DUFOUR..... Physique (P. C. N.).
 A. GUILLIERMOND.. Botanique (P. C. N.).
 H. BÉGHIN..... Mécanique physique et expérimentale.
 De BROGLIE..... Théories physiques.
 G. RIBAUD..... Hautes températures.

Professeurs



E. PÉCHARD.....	Chimie (Enseigt ^t P. C. N.).	PAUTHENIER	Physique (P. C. N.).
A. GUILLET.....	Physique.	Mme RAMART-LUCAS	Chimie organique.
M. GUICHARD.....	Chimie minérale.	CHRÉTIEN	Optique appliquée.
A. MICHEL-LÉVY...	Pétrographie.	FREUNDLER	Chimie (P. C. N.).
G. BRUHAT.....	Physique.	P. JOB	Chimie générale.
E. DARMOIS.....	Physique.	LABROUSTE	Physique du Globe.
A. DEBIERNE.....	Radioactivité.	PRENANT	Zoologie.
L. DUNOYER.....	Optique appliquée.	VILLEY	Mécanique physique et expérimentale.
M. JAVILLIER.....	Chimie biologique.		
L. JOLEAUD.....	Paléontologie.	BOHN	Zoologie (P. C. N.).
H. MOUTON.....	Chimie physique.	COMBES	Sciences natur ^{les} (P.C.N.)
F. PICARD.....	Zoologie (Evolution des êtres organisés).	GARNIER	Mécanique rationnelle.
		PÈRES	Mécanique des fluides.
ROBERT-LÉVY.....	Zoologie.	HACKSPILL	Chimie (P. C. N.).
M. FRÉCHET.....	Calcul des Probabilités et Physique mathématique	LAUGIER	Physiologie générale.
FOCH	Mécanique expérimentale des fluides.	TOUSSAINT	Technique Aéronautique
		M. CURIE.....	Physique (P. C. N.).

Secrétaire A. PACAUD.
 Secrétaire honoraire D. TOMBECK.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR FERNAND BEZANÇON

Membre de l'Académie de Médecine

*En hommage de ma vive reconnaissance
pour la grande bienveillance qu'il m'a
toujours témoignée.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. MOULS

*Je suis heureux de pouvoir lui exprimer
ici ma vive et respectueuse gratitude.*

SOMMAIRE

AVANT-PROPOS.

INTRODUCTION.

HISTORIQUE.

CHAPITRE I. — Régénération et bourgeonnement.

CHAPITRE II. — Méthodes de laboratoire.

CHAPITRE III. — Evolution de la plaie expérimentale.

A) Période de latence.

B) Stade de prolifération initiale et de la disparition des produits nécrotisés.

C) Stade de réparation.

D) Organisation définitive de la cicatrice.

CHAPITRE IV. — Résumé.

AVANT-PROPOS

L'étude que je présente ici pose plusieurs questions, mais les questions soulevées sont-elles résolues complètement ? Claude BERNARD a dit : « La prétention d'être complet dans la recherche scientifique n'est qu'une pure illusion ». J'ai poussé aussi loin que le permettaient les méthodes analytiques actuelles de la cytologie et de la biologie les problèmes que je m'étais proposés. J'ai cherché à expliquer mes résultats à l'aide de la cytologie-biologique moderne. Si j'ai risqué parfois quelques hypothèses, ce ne sont que des hypothèses de travail.

Ce travail a été commencé au laboratoire d'embryogénie du Collège de France, chez M. le Professeur FAURÉ-FRÉMIET, et achevé au laboratoire d'anatomie-comparée à la Sorbonne, chez M. PARAT. C'est grâce à leurs précieux conseils que j'ai pu mener à bien cette étude. Je suis heureux de pouvoir leur exprimer ma très vive et très respectueuse gratitude.

Il m'est particulièrement agréable de témoigner également ma profonde reconnaissance et d'adresser tous mes remerciements à M. le Professeur Marcel PRENANT pour la bienveillance et l'intérêt qu'il a bien voulu témoigner à mes recherches.

J'exprime à M. le Professeur WINTREBERT ma vive reconnaissance pour l'aimable accueil qu'il m'a réservé et pour le grand honneur qu'il m'a fait en acceptant la présidence de ma thèse.

Je tiens à témoigner ma gratitude à M. le Professeur OBERLING dont les encouragements m'ont été infiniment précieux aux cours de mes recherches.

A tous ceux que j'ai eus pour compagnons de travail : Dr HATT, M^{lle} GARRAULT et ainsi qu'à M. Paul BERNARD, M^{me} BERNARD-KOPP dont l'amicale sympathie m'a été très agréable, j'adresse l'expression de ma bien vive reconnaissance.

ÉTUDE DE LA RÉGÉNÉRATION ET DE LA CICATRISATION DES LÉSIONS CUTANÉES EXPÉRIMENTALES

INTRODUCTION

Les changements du tissu endommagé dûs à une lésion présentent un groupe de phénomènes dont l'étude se montre assez compliquée et dont l'interprétation est souvent très difficile. Les difficultés d'interprétation proviennent du fait que les phénomènes en question se trouvent « sur la limite du mort et du vivant », les processus de la mortification de la décomposition des cellules y sont étroitement mêlés à ceux de l'activité intense des mêmes éléments de tissus. Par conséquent, le pathologiste habitué à tracer une limite précise entre la vie et la mort, la maladie et l'état normal, est souvent bien embarrassé pour classer d'après ces principes les phénomènes de la réaction du tissu consécutive au traumatisme.

Parmi ces phénomènes, on constate peu d'éléments histologiques essentiellement pathologiques, c'est-à-dire d'éléments n'apparaissant qu'en cas de maladie comme, par exemple, ceux de la dégénérescence. Or, le biologiste, tout en envisageant le même problème, ne cherche pas d'éléments pathologiques ou physiologiques. Pour lui, l'inflammation du tissu conjonctif, l'afflux d'éléments mobiles et la multiplication de cellules fixes, le bourgeonnement et la sclérotisation ne présentent qu'une mobilisation d'éléments normaux, l'accroissement de leur activité, puis leur démobilitation et leur retour à l'état plus ou moins stationnaire.

Nous n'allons donc pas parler des éléments normaux ou pathologiques des tissus mais de ceux qui subissent l'effet de stimulation par les facteurs irritants, de ceux qui se changent ou succombent sous l'effet d'inhibition, de ceux enfin qui restent en état stationnaire, étant indifférents à l'influence de ces facteurs.

Le caractère complexe des phénomènes de bourgeonnement (la réaction productive du tissu endommagé) et de ses différents stades a engendré de nombreuses théories sur la signification des changements morphologiques et biologiques caractéristiques de chaque étape de ce phénomène et sur le rôle de ses divers éléments.

Ces théories sont formulées principalement par des pathologistes qui considèrent les changements morphologiques et fonctionnels des cellules du tissu bourgeonnant en tant que « processus anormaux », « phénomènes de la maladie ». Les caractères pathologiques consistent en ce que l'inflammation est déclenchée par une irritation externe et associée à la destruction d'une partie du tissu. Or, les théories des pathologistes sont souvent contradictoires et peuvent être classées approximativement en deux groupes : A) *Les théories téléologiques* (finalistes) ; B) *Les théories mécaniques*.

L'interprétation téléologique cherche à dégager le rôle défensif des éléments inflammatoires et leurs fonctions ; d'après ces théories, les différents stades de la réaction tissulaire présentent des manifestations de la lutte des éléments histologiques capables de protéger directement ou indirectement l'organisme contre l'effet nocif de l'irritation.

Une partie des cellules du tissu et d'éléments mobiles succombent dans cette lutte ; d'autres changent leur forme et collaborent à l'élimination et au remplacement des cellules mortifiées.

Tous ces éléments sont considérés comme pathologiques, anormaux, remplissant principalement une fonction défensive.

Par exemple, Ribbert définit l'inflammation (première réaction cellulaire consécutive à la lésion) comme une « somme de processus neutralisant leur facteur étiologique ». Marchand parle de processus défensifs, vasculaires, lymphocytaires et histogènes. D'après Courmont, l'inflammation, c'est « la réaction organique de défense ».

En somme, les théories téléologiques classent les éléments et les phénomènes d'après leur utilité pour l'organisme. Cette interprétation qui a pour point de départ la comparaison avec la vie sociale, avec ses notions d'éléments « utiles » et « dangereux », a rendu des services, en permettant de classer les phénomènes multiples d'après un seul principe. Cependant, elle présente des inconvénients pour l'étude de la fonction, de l'origine des éléments séparés.

Par contre, d'autres pathologistes estiment que les caractères de défense sont peu essentiels dans les processus d'inflammation et

ne présentent qu'un groupe des phénomènes qui y ont lieu. D'après ces auteurs, l'irritation extérieure bouleverse les éléments des tissus, en y créant un état de « dyscrasie », d'un mélange d'éléments sains et anormaux. L'issue de ce processus dépend de la prépondérance de tels ou autres éléments et d'une série de facteurs auxquels ces phénomènes sont soumis. Par exemple, d'après Lubarsch, l'inflammation est une combinaison de processus pathologiques caractérisés par les lésions du tissu, par l'émigration des globules et l'épanchement du liquide de sang et par la prolifération du tissu. D'après B. Fischer, c'est une réaction de l'appareil conjonctif et vasculaire à ces lésions locales, et d'après Ricker, c'est une réaction du système nerveux se manifestant par l'hypérémie, laquelle entraîne la transsudation et la prolifération.

Ces théories *mécaniques* ont plus souvent tendance à envisager certaines phases d'inflammation comme nuisibles, dues à la propagation d'éléments anormaux. Cependant cette interprétation a le mérite d'étudier plus attentivement que la théorie téléologique, le rôle des différents facteurs du milieu dans le développement du processus et dans les changements morphologiques.

Dans nos études sur le bourgeon charnu nous avons adopté la méthode biologique, c'est-à-dire l'étude de la réaction productive de l'organisme (du bourgeonnement) en tant que phénomène de l'activité cellulaire, sans considérer son caractère « défensif » ou « agressif », en autres termes, son rôle « pathologique ».

Notre étude du bourgeon consiste donc d'abord à examiner les caractères morphologiques des éléments du bourgeon : sur la base de cette étude nous allons construire le tableau des changements successifs de ces éléments, et nous tâcherons d'établir les rapports biologiques entre divers éléments histologiques du tissu aux différents stades de leur évolution.

Pour apprendre les variétés de la réaction histologique due au traumatisme chez les animaux de différentes espèces, nous avons fait des expériences sur les représentants de plusieurs groupes zoologiques : parmi les vertébrés nous avons choisi quelques animaux à sang chaud (Homme, Chien, Lapin, Cobaye, Poulet) et à sang froid (la grenouille et deux espèces de poissons : tanche et truite). En interprétant les résultats de nos observations nous avons tenu compte des caractères du pouvoir de régénération chez les animaux à sang froid étudiés particulièrement par Winterbert et par Morgan, de même que des observations sur la croissance *in vitro* des tissus d'animaux différents.

Cette méthode comparative projette une certaine lumière sur les facteurs de la vitesse de cicatrisation, sur la disposition et les caractères morphologiques des éléments histologiques du tissu bourgeonnant, d'après l'espèce animale, aux différents stades de leur évolution.

Les phénomènes en question sont plus nettement observés et leurs éléments plus complètement représentés chez les mammifères; les processus sont moins marqués, et leurs éléments sont peu nombreux chez les animaux à sang froid et chez les invertébrés que nous avons étudiés.

Les éléments histologiques du bourgeonnement peuvent être rangés *grosso modo* en trois groupes : 1) les cellules migratrices, 2) les cellules fixes, 3) les éléments intercellulaires.

1) Les cellules migratrices ou mobiles du bourgeon sont représentées principalement par les leucocytes immigrés, les polynucléaires et les lymphocytes, et, en partie, par les Histiocytes libres provenant des cellules fixes. L'emploi de différentes méthodes de coloration (en particulier, celle d'Azur et celle d'Erythrosine), nous permet de distinguer les caractères spéciaux des leucocytes vivants et ceux d'éléments en dégénérescence et d'étudier le sort de ces cellules dans les tissus. Un autre problème intéressant comporte l'examen de la position des leucocytes dans les vaisseaux (phénomène de diapédèse) et dans le tissu intercellulaire. Ces recherches nous permettront de nous renseigner sur le caractère des leucocytes à chaque stade de l'évolution du bourgeon et d'établir un rapport entre la migration des cellules et les changements des éléments fixes.

Pour interpréter ces phénomènes nous allons tenir compte des fonctions des leucocytes qui varient considérablement selon les espèces animales. En envisageant ce problème nous avons entrepris l'étude du bourgeon chez différents animaux (homme, chien, souris, lapin, cobaye) possédant les ferments leucocytaires à un taux très varié. Nous essayerons d'établir une corrélation entre ce facteur et certains phénomènes qui se produisent dans le tissu du bourgeon.

Les monocytes mobiles provenant du tissu fixe appartiennent au tissu qu'on désigne d'après ses caractères histologiques par le terme « système réticulo endothélial ». Ce tissu est caractérisé, en particulier, par une fonction spéciale, notamment, par son pouvoir d'absorber les particules des émulsions colloïdales. En appliquant au tissu du bourgeon l'injection intravitale des colorants colloï-

daux, notamment du trypanobleu et du carmin lithiné, nous pouvons reconnaître les éléments fixes du tissu réticulo-endothélial et établir leur rapport avec certaines cellules libres qui s'en détachent.

Nous étudions donc les cellules migratrices en tant qu'éléments caractéristiques pour divers stades du bourgeonnement et en tant que facteur important de ce processus.

2) Les cellules fixes sont organisées en tissus d'épiderme, le réseau fibroblastique et les vaisseaux. La démarcation précise entre les deux derniers tissus n'apparaît qu'au stade de leur formation définitive. En effet, comme nous allons voir, la poussée vasculaire engendre la prolifération de fibroblastes. Toutefois, la néoformation des vaisseaux aux différents stades de bourgeonnement et leur oblitération dans le tissu définitif de la cicatrice, présentent une série de phénomènes caractéristiques. Nos coupes et microphotographies de coupes transversales et longitudinales du bourgeon sont destinées à donner une idée nette de l'aspect des vaisseaux, de leur disposition et de leur évolution au cours du bourgeonnement.

L'étude de l'évolution des fibroblastes présente une grande difficulté, étant donné la coexistence étroite des éléments préformés ou stationnaires, et des fibroblastes néoformés en état d'évolution. Le diagnostic différentiel entre les deux éléments n'est possible qu'au moyen d'une étude comparative d'un certain nombre de coupes du tissu du bourgeon. En effet, l'examen de nos coupes illustrant différents stades de l'évolution du réseau fibroblastique, nous a permis le diagnostic de diverses formes évolutives de fibroblastes. De même, nous avons pu constater les rapports entre les fibroblastes, d'une part, et les vaisseaux néoformés et le tissu intercellulaire, de l'autre.

L'évolution de l'épiderme dans le tissu du bourgeon présente un caractère tout à fait spécial ; notamment, la disparition de l'épiderme préformé et la néoformation de l'épiderme cicatrisant, sont séparées par une période d'inactivité du tissu épidermique. L'existence de cet intervalle entre les deux stades d'évolution engendre un problème très intéressant : l'arrêt de la poussée épidermique, est-il dû à l'effet d'inhibition, produit par d'autres tissus en état de prolifération ? Nous allons étudier ce problème en comparant les caractères évolutifs d'épiderme et des tissus voisinant aux divers stades du bourgeonnement et chez divers animaux, que nous avons étudiés au cours de nos expériences.

3) Le tissu intercellulaire du bourgeon présente au début de son

évolution un phénomène caractéristique : celui de l'œdème. Nous allons étudier d'abord les caractères morphologiques de l'œdème et l'aspect du tissu œdémateux comparé avec celui du tissu néoformé, dont les fibres et les cellules présentent une disposition analogue. En dehors de l'étude morphologique, nous allons envisager également l'origine de l'œdème et sa fonction dans l'évolution du tissu bourgeonnant.

Un autre problème qui se pose pendant l'examen du tissu intercellulaire, c'est l'étude de la fibrillogenèse. En employant différentes méthodes de coloration, en particulier celle de Mallory, nous avons pu établir le rapport entre les fibres collagènes et les fibroblastes et étudier les caractères des fibrilles précollagènes.

Nous avons étudié dans un tissu bourgeonnant tout particulièrement certains éléments dont les caractères morphologiques ne sont pas encore connus, notamment les fibroglies. Nous essayerons d'établir les rapports entre la présence de ces éléments et l'intensité de la prolifération de fibroblastes. Ces résultats projettent une certaine lumière sur l'origine et la fonction de fibroglies.

En somme, l'objet de notre travail consiste à présenter une étude biologique et cytologique du bourgeon charnu, sans considérer le rôle de ce phénomène dans les processus de la maladie. Nous n'étudions pas un « état pathologique » du tissu, mais les caractères de l'activité des éléments du tissu au cours du bourgeonnement, leur morphologie et leur corrélation dans le processus désigné comme « cicatrisation ».

HISTORIQUE

Le phénomène désigné par le terme « bourgeon charnu » ne présente une unité qu'au point de vue de la pathologie animale. Par contre, d'après ses caractères biologiques, il s'avère être une combinaison spéciale de plusieurs processus qui président l'activité du tissu animal et qui sont classés en trois groupes : les processus d'édification (développement), ceux de remaniement (métamorphose), et ceux de restauration (régénération). Le bourgeon charnu comprend les phénomènes de ces trois groupes *en fonction de la réaction des tissus*.

Par conséquent pour envisager notre problème dans son ensemble, nous donnons ici un bref aperçu des recherches qui ont projeté une certaine lumière sur les caractères biologiques du bourgeon et de la régénération, tout en réservant la bibliographie complète de ces diverses questions, dans les chapitres successifs de notre ouvrage.

I. — LES PROCESSUS D'ÉDIFICATION DANS LE BOURGEON

L'augmentation du volume du tissu néoformé présente un symptôme caractéristique du phénomène que nous étudions, c'est elle qui lui a donné le nom de bourgeon. En effet, la richesse en liquide du tissu réparateur provoque l'épanouissement de la plaie, tandis que sa richesse en vaisseaux lui confère la couleur rouge sang et la ressemblance avec une fleur ou un bourgeon. Déjà HIPPOCRATE parlait de « tumor » (gonflement) comme d'un symptôme essentiel d'inflammation.

Or, ce gonflement du tissu est dû à l'association de deux phénomènes : 1) l'imbibition du tissu : l'œdème ; 2) la prolifération des cellules.

Ces deux processus s'avèrent-ils indépendants l'un de l'autre, antagonistes ou synergistes ?

Les premières recherches faites en ce sens par des cytologistes aboutirent aux hypothèses suivantes :

D'après VIRCHOW, CONHEIM, etc., la lésion détermine un changement de la paroi vasculaire et la pénétration du sérum et de globules sanguins dans le tissu ; le liquide d'imbibition présente, d'après ces auteurs, un élément étranger au tissu et produit un effet de traumatisme secondaire. L'œdème serait d'après ces auteurs, un phénomène de réparation.

Ces théories et d'autres nombreuses hypothèses semblables qui s'appuient sur la conception de l'antagonisme entre la structure cellulaire et le milieu humoral ont été remplacées avec le progrès actuel des sciences physico-chimiques.

SVANTE, ARRHENIUS, MICHAËLS, FAURÉ-FRÉMIET ont attiré l'attention sur l'importance de la concentration des ions d'hydrogène dans le milieu pour la prolifération des cellules.

La notion des caractères colloïdaux des éléments du tissu a donné l'essor à l'étude du parallélisme entre le gonflement et le dégonflement des cellules de tissu d'une part, et leur croissance de l'autre.

Le rôle de l'imbibition intercellulaire se traduisant par le gonflement du protoplasme de cellule fut étudié par HERTWIG, M. FAURÉ-FRÉMIET, etc. Ces auteurs ont souligné l'importance de la valeur $\frac{N}{P}$ (proportion entre le volume du noyau et celui du protoplasme) pour les processus de division cellulaire. Les résultats des recherches sur les organismes unicellulaires furent appliqués ensuite par le même auteur à l'examen de la cinétique des tissus de métazoaires. LÉVI a abouti à des résultats analogues dans ses études de culture des tissus.

Enfin, les résultats obtenus à l'aide de la méthode de culture de tissu *in vitro* ont démontré que le tissu et son milieu liquide présentent une unité indivisible au point de vue biologique. En effet, en changeant les facteurs physico-chimiques du milieu, CARREL, A. FISCHER et leurs collaborateurs ont pu, soit stimuler, soit empêcher l'activité cellulaire.

En outre, il est intéressant de noter que les phénomènes d'imbibition de fibroblastes produits *in vitro* ressemblent tout à fait aux observations de RÉNAUT et DUBREUIL (1909) sur l'hypertrophie précédant la multiplication de fibroblastes *in vivo*, confirmées plus récemment (1920) par DOMINICI.

En résumé, l'imbibition du tissu (l'œdème inflammatoire des pathologistes et cytologistes) ne présente pas un phénomène essen-

tiellement pathologique dû aux facteurs spécifiques de la maladie, mais un certain état physico-chimique du tissu ; l'exagération de l'état d'imbibition joue un rôle important dans les processus de toute multiplication cellulaire. C'est le milieu.

Les difficultés du problème concernant le rapport entre les cellules et leur milieu surgissent surtout au cours de l'étude sur l'origine des substances intercellulaires du tissu conjonctif.

Les fibrilles collagènes se forment-elles à l'intérieur des cellules et grâce à ces dernières, ou bien représentent-elles un résultat de la différenciation d'une substance intercellulaire ?

A) *Théorie de l'origine intercellulaire*

SCHWANN (1839) a observé la production de fibrilles dans la cellule embryonnaire, il a conclu que le processus se produit de la même manière dans le tissu conjonctif adulte. Les auteurs modernes ZACHARIADÈS (1898), SZILY (1909) et TELLE (1922), en étudiant les phénomènes à l'aide du procédé de coloration de RAMON CAJAL sur l'embryon de lapin, ont confirmé les observations de SCHWANN et adopté sa théorie.

SCHULZE et BOLL croient que les fibrilles se transforment sur la surface des cellules.

L'imprégnation par l'argent (FERGUSON, ALFEEIEWA) a permis de distinguer les fibrilles précollagènes présentant un stade précoce de développement, des fibrilles collagènes.

Ces fibrilles précollagènes sont peut-être identiques aux fibrilles réticulaires de LAGUESSE (1922) et aux fibrilles primordiales (Urfibrillen) de KRAUSPE.

On peut affirmer avec MAXIMOW que tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître que les fibrilles collagènes passent au cours de leur développement par un stade précollagène.

B) *Théorie de la genèse intercellulaire des fibrilles*

Elle fut formulée encore par HENLE (1811) et appuyée récemment par NAGEOTTE.

NAGEOTTE émet une théorie qu'il résume comme suit :

1° Les fibres collagènes ne proviennent pas des fibroblastes par transformation de la substance ni d'un acte sécrétoire. Elles ne sont autre chose que la continuation directe des fibres précollagènes modifiées dans leur trajet par un processus spécial de maturation.

II. — LA MÉTAMORPHOSE DES CELLULES LIBRES FIXES ET VICE-VERSA

Les premières études sur l'inflammation ont admis que les leucocytes du pus (SÉNAC) représentent les descendants des globules rouges. Plus tard, quelques auteurs ont envisagé une autre possibilité de l'origine locale des leucocytes, notamment ils ont formulé l'hypothèse de la transformation des cellules fixes du tissu en cellules migratrices ou indépendantes.

Il y a longtemps déjà, DUVAL, PICET, PALOGH ont soutenu la théorie de la transformation des cellules du mésenchyme en globules pyogènes. Cependant la plupart des pathologistes ont rejeté cette théorie. Le principe de cytologie, « chaque cellule provient de chaque cellule », fut formulé sous une autre forme, « chaque cellule provient de cellules d'une même espèce morphologique dans l'organisme adulte ».

Les travaux classiques de MAXIMOW, de RANVIER, de RENAUT, de DUBREUIL ont établi pour la première fois le *phénomène de transformation* des cellules dans le tissu inflammatoire.

En parlant de nos recherches personnelles, nous allons exposer les résultats des recherches de ces auteurs concernant ce problème.

En somme l'existence des cellules pouvant se transformer soit en monocytes et ultérieurement en fibroblastes, présente un caractère spécifique du tissu conjonctif, dont la réaction à la lésion détermine les principaux phénomènes de bourgeonnement.

A la lumière de l'étude des cultures de tissus (CARREL et BURROW CARREL et EBELING, A. FISCHER) et de la méthode de comparaison de la biologie des unicellulaires avec celle des tissulaires (FAURÉ-FRÉMIET) le processus de remaniement (métamorphose) des cellules dans le bourgeon trouve une interprétation biologique dans la formule de CARREL : « La formule de la cellule n'est qu'une fonction de son milieu ».

III. — LA RÉGÉNÉRATION (*restauration de la forme*)

DANS LE BOURGEON

Le bourgeonnement est un phénomène de croissance dû à la lésion du tissu. Etant donné que ce tissu présente une partie de la structure complexe, la prolifération tend à réparer la fonction du tissu endommagé, en y produisant une cicatrice. Cette tendance de réparation serait-elle due à un facteur central de l'organisme, tel que le système nerveux, ou bien à l'afflux de croissance manifesté par chaque cellule vivante *in vitro* et *in vivo* ?

Dans ses ouvrages sur la « mécanique du développement », M. ROUX a supposé que le système nerveux dirige la régénération du tissu.

RUBIN (1903) croyait que la régénération peut s'effectuer même en l'absence du nerf, mais que dans ces conditions elle est ralentie au bout de 8 à 10 jours.

G. WOLF (1903) considérait que le début de la régénération indique le rétablissement de l'influence du système nerveux.

Ces idées furent adoptées également par GOLDSTEIN (1904), qui les exprima dans la formule suivante : « le système nerveux central prend de plus en plus d'influence sur la régénération ».

Or, la théorie du rôle prépondérant de l'afflux nerveux dans la régénération fut invalidée par les résultats des expériences de WINTREBERT (1903-1904).

M. WINTREBERT a expérimenté sur un Axolotl adulte à qui il a enlevé la moelle lombo-sacrée, après avoir sectionné le membre postérieur droit. Il a observé que l'animal opéré, loin de ne pouvoir régénérer, prend une avance manifeste qui tient à ce que les matériaux utilisés se réédifient par le membre aneural non en épaisseur, mais seulement en longueur et en largeur.

Par conséquent « la régénération est une affaire de nutrition et non d'influence nerveuse ». Une autre conclusion fut imposée par les expériences de M. WINTREBERT, notamment que les forces héréditaires quelles qu'en soient la nature ou l'essence, ne limitent pas leur action à la période de l'ontogenèse, mais durent *autant que la vie*, dont elles dominent les manifestations.

Ce principe fut confirmé ensuite par les résultats de la culture de tissu *in vitro*. CARREL et EBELING ont démontré que les cellules du tissu mesenchymateux de l'embryon de poulet peuvent se manifester dans les conditions favorables *in vitro* pendant plus de vingt ans, au moyen de repiquages successifs du tissu proliféré. L'afflux de croissance n'est donc pas limité par l'âge, mais par les conditions du milieu.

Certaines recherches *in vivo* ont également confirmé les principes de WINTREBERT. Citons, par exemple, les études récentes (1929) de ARON sur l'influence du système nerveux dans la croissance embryonnaire, d'ANOURES et d'URODÈLES. ARON a coapté les deux moelles par les greffes siamoises, puis décapité un des jumeaux en ménageant le pôle cervical. Rien n'a été changé dans l'évolution de la larve intéressée, qui, avec son influx de croissance, conserve son anatomie. Cette méthode a permis de distinguer formellement

l'influx de croissance de l'influx nerveux et confirmé que le premier domine les autres facteurs de développement, en accord avec le principe de WINTREBERT.

En résumé, les recherches sur les caractères des processus vitaux qui président au phénomène de bourgeonnement ont établi des principes importants : 1) La prolifération du tissu est dominée par une tendance à la croissance propre à chaque cellule indépendante : cette tendance (ou afflux de croissance) est héréditaire et autonome, indépendante de l'influence nerveuse (principe de WINTREBERT) ; 2) L'intensité de l'activité des cellules de tissu dépend de leur caractère colloïdal, en d'autres termes, de leur état d'imbibition intracellulaire (recherches de CARREL, de FAURÉ-FREMIET, de LÉVI) ; 3) Les conditions intracellulaires déterminent la forme et le caractère d'activité cellulaires dépendant en premier lieu du milieu extracellulaire (principe de CARREL).

Par conséquent, dans notre étude de la morphologie expérimentale du bourgeon nous allons interpréter les résultats de nos recherches morphologiques sur le bourgeonnement expérimental à la lumière des principes biologiques dont nous avons parlé dans cette introduction historique.

CHAPITRE PREMIER

RÉGÉNÉRATION ET BOURGEONNEMENT

L'étude biologique de notre problème consiste à examiner et à interpréter les phénomènes du *développement*. Par développement nous entendons le pouvoir de l'organisme ou d'une partie de ses tissus d'évoluer. L'évolution des cellules composant l'organisme se traduit par trois principaux groupes de phénomènes : 1° la *croissance* ou le développement de l'organisme jeune tendant vers un état plus différencié, adulte ; 2° la *reproduction* ou l'évolution d'une seule cellule de l'organisme adulte en un nouvel organisme analogue ; 3° la *régénération* ou le remplacement des organes ou des tissus détruits par des tissus néoformés provenant des tissus intacts.

La régénération de tissus que nous avons étudiée peut être *typique* ou *atypique*. Dans le premier cas la destruction d'un complexe cellulaire est suivie de la néoformation d'une structure *analogue* au niveau de la région ou organe endommagé.

Ce pouvoir de régénération typique a été nettement observé à un degré variable dans tous les groupes zoologiques. Les Echinodermes et les Vers présentent un sujet classique pour l'étude biologique de la régénération. Quant aux Mollusques, la régénération typique ne s'étend jamais au-delà du remplacement du pied et de la coquille. Parmi les Vertébrés inférieurs, les Anoures et les Poissons, que nous avons étudiés tout particulièrement, sont doués d'un pouvoir très restreint et très lent, tandis que les Urodèles peuvent reconstituer des lésions très étendues. Les facteurs de ce phénomène furent examinés au cours des expériences de WINTREBERT et de KAMENEV. Chez les reptiles, la régénération est également très restreinte.

Enfin les Mammifères ne possèdent aucun pouvoir de régénérer les organes, mais leur pouvoir de régénérer les tissus est très marqué. Nous allons le voir dans les chapitres suivants.

Cette régénération des tissus chez certains groupes zoologiques que nous allons étudier, se présente sous les formes suivantes :

La régénération simple aboutit au remplacement du tissu détruit par les éléments homologues formant une structure analogue à celle du tissu disparu.

Dans d'autres cas, surtout dans ceux de lésions externes, la réparation du tissu détruit se produit sous une autre forme de régénération : la plaie est comblée par un agglomérat complexe d'éléments cellulaires, ces derniers étant en grande partie semblables aux éléments du tissu détruit, mais leur organisation n'est pas homologue à celle du tissu détruit. Ce tissu proliférant est désigné par le terme *bourgeon* et son état terminal par le terme *cicatrice* ; le processus de son évolution est dénommé *bourgeoisement* (d'après son premier stade) ou *cicatrisation* (d'après le stade terminal).

Par conséquent, au point de vue histologique, la régénération simple est le remplacement du tissu endommagé par des éléments homologues formant une structure homologue, tandis que la cicatrisation est le comblement de la plaie avec des éléments homologues à ceux du tissu détruit, mais possédant une structure hétérologue avec quelques éléments nouveaux comme ceux des fibroglies, etc...

En d'autres termes, la *régénération* typique est une *reconstruction du tissu*, tandis que la *cicatrisation* est une réorganisation des éléments du même tissu. D'où il résulte qu'au point de vue cyto-logique le bourgeon charnu de la cicatrisation est absolument différent du bourgeon de la régénération. Pour illustrer ces définitions, citons l'exemple des brûlures du deuxième degré : la lésion se manifeste par la nécrose de l'épiderme; du tissu conjonctif sous-jacent et de ses vaisseaux. Les mêmes tissus sont retrouvés dans la cicatrice néoformée. Cependant leur structure n'est plus la même. L'épiderme est reconstitué en nappe plate, sans papilles ni follicules, ni glandes ; le tissu conjonctif est formé de faisceaux collagènes épais et dépourvus de fibres élastiques ; les plans vasculaires ne sont pas nettement marqués et les bouquets capillaires en sont absents.

Si nous regardons un tissu issu d'une régénération typique, nous constatons que l'ensemble possède une structure identique à celle qui fut détruite.

Au point de vue biologique, la régénération simple et la cicatrisation traduisent le même phénomène, celui de néoformation des éléments du tissu détruit, c'est-à-dire de la régénération dans un vaste sens du mot. A un certain stade ce phénomène peut être dévié par l'intervention de nouveaux facteurs, qui favorisent la prolifération de certains éléments et suppriment celle de tels autres. En somme, au point de vue biologique, la cicatrisation est une déviation de la régénération et présente le résultat de l'effet combiné de facteurs de régénération et de facteurs antagonistes de la régénération.

En étudiant la régénération, nous nous posons donc les questions suivantes : 1° quels sont les facteurs déterminant la régénération ? 2° quels sont les facteurs antagonistes de la régénération qui provoquent sa déviation vers la cicatrisation ?

I. — LES FACTEURS DÉTERMINANT LA RÉGÉNÉRATION

La régénération du tissu dépend de deux groupes de facteurs. D'abord du pouvoir intrinsèque de ses cellules de se multiplier, d'évoluer dans un nombre de générations. Ensuite, des facteurs extérieurs qui stimulent plus ou moins ce pouvoir.

A) Le pouvoir d'évoluer dépend de l'âge de l'organisme de l'espèce animale et de la présence dans le tissu de cellules peu différenciées. Il est notoire que les tissus d'un organisme âgé régénèrent moins facilement que ceux d'un organisme jeune.

Quant aux facteurs de l'espèce, il est notoire que le pouvoir de régénération est très développé chez les animaux inférieurs. Toutefois, comme nous l'avons souligné ci-dessus, les différents groupes de même classe zoologique sont doués du pouvoir de régénération à des degrés très variés. Il s'agit évidemment de la présence de facteurs antagonistes de régénération dont nous allons parler par la suite.

La présence des cellules peu différenciées détermine souvent le début de la régénération. Par exemple, dans nos expériences, nous avons signalé que la prolifération du tissu néoformé dans une plaie de Mammifère se développe à partir des vaisseaux capillaires, dont la paroi renferme en quantité les cellules mésenchymateuses peu différenciées.

Or, en parlant d'éléments histologiques peu différenciés, néoformés ou jeunes nous entendons par là, au point de vue biologique, des cellules douées à un degré plus ou moins élevé

d'*afflux vital héréditaire*, qui se manifeste par la multiplication des cellules. D'après la définition de M. WINTREBERT, « la régénération suit la même voie que l'ontogénèse... Les forces héréditaires, quelle qu'en soit la nature ou l'essence, ne limitent pas leur action à la période d'ontogénèse, mais *durent autant que la vie*, dont elles dominent les manifestations ». Les forces héréditaires des tissus présentent l'agent principal de leur régénération.

B) *Les facteurs stimulant la régénération :*

- a) Changements de l'ambiance dûs à la lésion ;
- b) Produits cellulaires dégagés par la lésion ;

a) *Changements de l'ambiance* (conditions physico-chimiques). — L'influence de la température sur la régénération des tissus est constatée par plusieurs auteurs. (SPALLAZANI, PERRONCITO, BIER). La température optima n'est pas la même pour toutes les espèces animales.

La lumière exerce généralement un effet stimulant sur la néoformation des tissus. Cependant, certains rayons (de la partie rouge du spectre) sont dépourvus de cette faculté (LOEB). D'autre part, la lumière d'une certaine intensité exerce un effet d'inhibition. De même les courants électriques de faible intensité et de basse tension semblent exercer un effet favorable sur la prolifération, tandis que les courants de grande intensité empêchent ce processus.

Nous arrivons à des conclusions analogues en étudiant l'influence de l'air sur la régénération. Un plâtrage des plaies empêche la régénération et le bourgeonnement, tandis que l'exposition à l'air a une influence favorable sur le bourgeonnement.

WEIGERT et RIBBERT ont supposé que le traumatisme, tout en détruisant un nombre de cellules, diminue la tension du tissu survivant. Les cellules libérées de la compression par les éléments voisins reçoivent une impulsion à la multiplication.

Cette théorie fut invalidée par les recherches de Jacques LOEB, qui a formulé une autre théorie mécanique de la régénération. D'après lui, la faculté de prolifération des cellules dépend du rapport numérique entre leur nombre et l'espace qu'elles occupent dans le tissu.

Dans l'organisme adulte la croissance s'arrête lorsque le nombre des cellules atteint une certaine limite. Par contre, après la destruction des cellules, le coefficient se modifie en faveur des cellules survivantes qui reprennent la croissance sous forme de régénération.

Cette théorie mécanique très ingénieuse n'explique nullement les variations de la régénération d'après l'espèce animale, l'individu, le tissu et le caractère de la lésion.

b) *Produit cellulaires*. — ENCORE BONNET et DUTROCHET ont signalé chez les végétaux la formation de substances stimulant la régénération ; ces substances se dirigeraient, d'après les auteurs, soit vers l'apex, soit vers la racine en provoquant une croissance intense de l'une ou de l'autre partie de la plante. Jacques LOEB, tout en acceptant cette théorie, souligne le rôle de la gravitation dans la distribution de ces substances.

HABERLANDT crut que ces substances proviennent du Ceptone de plante et les désigne sous le nom de « hormones de la plaie ». GOERVITCH arrive à la conclusion que ces substances exercent une action fermentative se manifestant par l'énergie actinique.

L'effet stimulant des produits provenant des cellules animales détruites fut étudié par plusieurs auteurs. Le principe activant renfermé dans les cellules et dégagé par la lésion est dénommé « Archusia » par BURROW, « Autocatalysateur endogène », par ROBERTSON, « Bios », par WILDIERS, « Necrohormone », par CASPARI, « Hormone de plaies », par BIER, « Desmone », par A. FISCHER, etc... CARREL croit que la substance activante est renfermée principalement dans les leucocytes (les tréphones de leucocytes).

Nos recherches personnelles ont attiré notre attention sur l'effet sélectif des produits cellulaires. Notamment, comme nous allons l'exposer ci-dessous, certaines cellules répondent plus facilement que d'autres à l'effet stimulant de la nécrotisation.

Nous avons trouvé la confirmation de ces résultats dans les travaux de BIER. Cet auteur a trouvé que le caillot sanguin renfermé dans une plaie, constitue un excellent milieu pour certains tissus (os, derme, hypoderme, muscle) et agit défavorablement sur la régénération d'autres organes (rate, foie). De même, d'après les observations de CARREL et de A. FISCHER, les différents tissus répondent d'une différente manière à l'effet stimulant de leur milieu in vitro.

Dans notre étude nous voulons démontrer que les facteurs activant la prolifération sont en même temps des agents stimulant la cicatrisation.

c) *Influence du système nerveux*. — D'après les expériences connues de WINTREBERT sur l'Axolotl, la régénération ne dépend pas du système nerveux.

II. — LES FACTEURS ANTAGONISTES DE LA RÉGÉNÉRATION

a) *Facteurs physico-chimiques*. — Il est évident que tous les changements brusques et intenses de la composition du milieu empêchent l'activité cellulaire. Ainsi l'effet intense de la lumière, de la chaleur, de l'électricité et d'autres formes de l'énergie entrave les processus de régénération. Nous nous limitons à cette remarque, car dans nos expériences nous n'avons pas eu l'occasion d'observer l'effet de ces facteurs.

b) *Facteurs biologiques*. — Ce problème constitue un des objets principaux de notre étude. Comment se fait-il que dans les mêmes conditions physico-chimiques la régénération se produit chez certains représentants d'un groupe zoologique et n'ait pas lieu dans un autre groupe très apparenté, de quelle manière la régénération d'un tissu est-elle arrêtée dans la plaie cicatrisante, tandis qu'un autre tissu se prolifère abondamment ? Enfin, *quelles conditions déterminent la régénération hétéromorphe des organes* ou la régénération déviée, le bourgeonnement, dans les tissus ?

La nature des facteurs biologiques de la régénération des organes fut élucidée grâce aux recherches de MORGAN et DAVIS (1903) et de WINTREBERT (1904), MORGAN et DAVIS ont constaté que chez les Anoures la présence de la chorde est nécessaire à la régénération de la queue. WINTREBERT a démontré que cette chorde joue plus spécialement le rôle d'un *axe de soutien* autour duquel peuvent s'agencer et s'organiser le mésenchyme embryonnaires et les tissus fonctionnels proprement dits, nerveux et musculaire !

M. WINTREBERT en conclut que, chez les animaux, « l'absence de régénération constatée dans un organe, peut avoir pour cause l'arrêt de développement de ses tissus de soutien par l'organisation fibreuse de la cicatrice ».

En autres termes, c'est la prolifération abondante du tissu conjonctif qui empêche la néoformation des éléments typiques de l'organe.

Dans nos expériences sur la régénération de tissu, nous avons constaté un phénomène analogue déterminant le cours de la cicatrisation : c'est que la prolifération abondante du tissu conjonctif arrête la poussée dermique et que cette dernière ne reprend qu'après l'arrêt de la poussée conjonctive.

Nous en concluons que c'est *l'antagonisme entre les différents tissus* qui détermine l'inhibition ou la déviation de la régénération.

Rappelons que les hétéromorphoses ayant lieu dans les phéno-

mènes de la régénération des organes sont dues souvent au même facteur de *corrélation* entre les tissus. Par exemple, chez la langouste, l'ablation du ganglion optique détermine la formation d'une antenne à la place de l'œil. Autre exemple : séparées l'une de l'autre, les deux moitiés d'une extrémité caudale ou d'un membre de Batracien, prolifèrent de la même façon que si l'autre moitié avait disparu. D'après M. MULLOT, « l'incision a pour résultat de soustraire chacune des parties à l'influence inhibitrice de l'autre et de rompre l'équilibre qui, normalement, existe entre elles ». Cette rupture d'équilibre détermine l'hétéromorphose.

Cette influence du trouble de corrélation entre les tissus sur le caractère de régénération est illustrée par les expériences de cultures *in vitro*. L'explantation d'un tissu complexe aboutit à une croissance dont la structure est atypique : par exemple, les fragments annulaires de l'intestin se transforment *in vitro* en des « organismes » sphéroïdes ne présentant pas de lumière, mais couverts d'une couche d'épithélium et renfermant le tissu conjonctif solide (expériences de A. FISCHER). Il s'agit donc d'une régénération *in vitro* déviée par les troubles de corrélation.

En résumé : nous avons entrepris l'étude expérimentale du bourgeonnement (de la régénération et de la cicatrisation) parce que l'examen histologique de ce phénomène permet des conclusions sur les facteurs biologiques de l'inhibition et de la déviation de la régénération des tissus.

CHAPITRE II

MÉTHODES DE LABORATOIRE

Le matériel étudié comprenait des biopsies pratiquées sur diverses régions, septiques ou aseptiques, chez des animaux de diverses espèces zoologiques.

Chez l'homme, sans aucun danger pour les opérés et toutes précautions aseptiques prises, des prélèvements au bistouri ont été faits par nous sur divers champs opératoires. (Aucun incident fâcheux n'a jamais eu lieu à la suite de ces petites interventions). Il a suffi en général de prélever au bistouri une partie exubérante de la plaie avec une faible part de tissu sous-jacent pour pouvoir faire une étude du bourgeon et de sa structure sous-jacente (muscle, derme, hypoderme, etc...).

Divers types de plaies ont été soumis à la biopsie ; la plupart comprenaient les plaies consécutives à une laparatomie où l'infection secondaire est généralement insignifiante. D'autre biopsies ont été faites sur des plaies de cystotomies. En dernier lieu, des biopsies ont été effectuées sur diverses plaies plus ou moins infectées de diverses régions (anthrax, fractures ouvertes, etc...). Quelques *cheloïdes* très anciennes ont été examinées pour compléter l'étude des cicatrices.

La plupart de ces plaies bourgeonnantes avaient été traitées par simple nettoyage à l'éther, suivi de pansement aseptique. La destruction par nitrate d'argent a été rarement employée, sauf dans les cas de bourgeonnements excessivement exubérants.

Très souvent plusieurs biopsies ont été faites sur la même plaie à différents endroits et à plusieurs jours d'intervalle, pour pouvoir

(1) Nous remercions tout particulièrement le Professeur Basset et le Dr L. Bazy d'avoir mis à notre disposition leur service de chirurgie pour des biopsies.

étudier le processus chronologique du bourgeonnement, et dans ce cas, bien entendu, il s'agissait de plaies bourgeonnantes larges, peu infectées.

Chez les chiens, cobayes et lapins, après avoir rasé et désinfecté à l'alcool les régions de la face externe du membre antérieur et postérieur et les régions sous-scapulaires, des brûlures ont été provoquées. Ces animaux étaient anesthésiés par injection sous-cutanée d'un demi cc. de laudanum de Sydenham par kilogramme de poids de l'animal ; (méthode de Rosenthal, l'insensibilisation n'est obtenue qu'au bout de 20 minutes) ; les brûlures étaient alors provoquées par l'huile de vaseline bouillante versée directement sur la surface rasée et désinfectée ou par thermocautère ; ce dernier procédé a donné des résultats supérieurs au précédent.

Pour étudier le phénomène de régénération chez les vertébrés inférieurs nous avons choisi parmi les poissons : la tanche et la truite ; parmi les batraciens : la grenouille ; enfin, la poule, parmi les oiseaux.

Pour l'étude histologique, les méthodes habituelles ont été employées. Parmi divers liquides fixateurs, le Zenker-formol, Bouin et Formol ont donné les meilleurs résultats.

Les colorants employés le plus couramment ont été l'azur-éosine, Mallory, hemalun éosine, la méthode de Foot pour l'étude du précollagène, et enfin, l'Heidenhain, le carmalum et l'hématoxyline.

Les coupes étaient habituellement de 5 μ , mais pour certaines études cytologiques des séries ont été faites à une épaisseur moindre : 3 μ .

Des réaction histo-chimiques diverses pour l'étude de la fibrillogénèse et surtout des fibrogliés ont été employées par nous. Nous avons effectué la digestion artificielle à la trypsine, et le gonflement par l'acide acétique dilué, etc...

Pour l'étude des pigments, les réactions de Brown, des bleu de Prusse, ont été employées avec des résultats satisfaisants.

Quant à la question de l'origine et de la transformation des cellules, nous avons employé les colorants vitaux en injection sous-cutanée ou intraveineuse. Les meilleurs résultats ont été obtenus par application directe sur le bourgeon d'une pommade contenant un mélange de bleu treypan, carmin lithiné ou de saccharate de fer dans la vaseline.

CHAPITRE III

EVOLUTION DE LA PLAIE EXPÉRIMENTALE DU TÉGUMENT

A. — PÉRIODE DE LATENCE.

I. *Définition.* — La rupture de la continuité du tissu est associée à la mortification d'un plus ou moins grand nombre de ses éléments cellulaires. Entre le moment du traumatisme et le début de la régénération, il existe toujours un stade d'inactivité des cellules du tissu voisines à la plaie. Pendant ce stade, les éléments mortifiés subissent une désagrégation suivie de près de la réaction humorale (l'œdème) et de l'apparition de cellules migratrices (les leucocytes, etc...). Cette période qui précède la prolifération est dénommée « *période de latence* » étant donné que les processus dans le tissu restent latents et que seules ont lieu la migration des éléments mobiles et la réaction humorale. En étudiant l'évolution de la plaie expérimentale, nous avons essayé d'établir le rapport entre les phénomènes caractéristiques de ce stade et la prolifération consécutive.

II. *Description.* — Les changements morphologiques de la peau et du tissu sous-jacent produits dans nos expériences par la brûlure sont les suivants (étudiés chez les vertébrés et principalement chez les mammifères) :

a) *L'épiderme* est nécrotisé, mais les cellules mortifiées se décomposent lentement. Dans les coupes histologiques, la nécrose de l'épiderme se traduit par sa colorabilité accentuée avec les couleurs acides, par une disparition progressive des noyaux et par la fragmentation du protoplasme.

b) *Le tissu conjonctif* : ses éléments cellulaires, les fibroblastes subissent une altération rapide, leur noyau devient incolorable,

leur protoplasme acidophile ; au bout de quelques jours, on signale leur disparition complète dans la couche nécrotisée (élimination).

Par contre, les fibres intercellulaires se montrent très résistantes; nous notons seulement leur colorabilité accentuée pour les couleurs basiques.

Dans la couche conjonctive, au-dessous de l'épiderme, on observe plus ou moins de grandes suffusions hémorragiques. Ces hémorragies infiltrent le derme, entourant comme une gaine les vaisseaux profonds. La solution de continuité du tissu est souvent comblée par les suffusions hémorragiques. Dans le tissu cellulaire sous-cutané, la suffusion hémorragique s'étend très peu en longueur ; elle dissocie les éléments de charpente. Il en résulte une compression du tissu par l'épanchement du sang coagulé.

c) Le tissu musculaire subit une altération très rapide : elle est évidente dès les premières heures qui suivent le traumatisme. Les fibres musculaires s'épaississent et prennent bientôt des couleurs

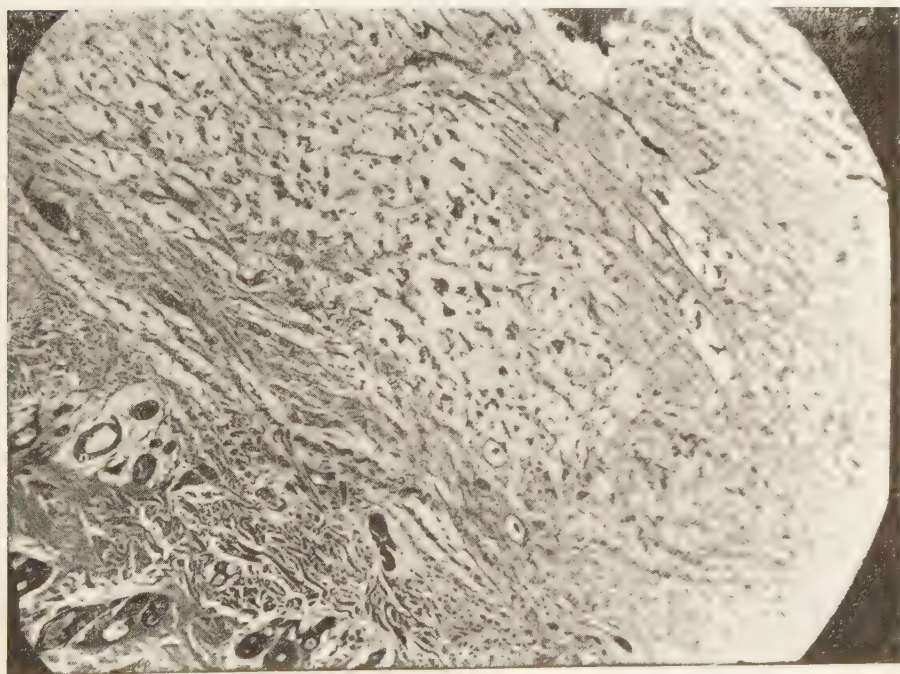


Fig. 1

Dissociation de l'ancienne trame collagène et de la couche musculaire sous-jacente sous l'influence d'une brûlure au thermocautère

basiques et acides, tandis que leur striation disparaît. Ce processus est suivi de près de la vacuolisation des fibres. Ensuite, les fibrilles fusionnent dans une masse homogène et très chromophile présentant le phénomène de myorrexie (éclatement de la fibre). Cette décomposition rapide du muscle prouve, à notre avis, le rôle des ferments protéolytiques dans l'altération des masses nécrotisées.

En effet, les éléments pauvres en ferments (épidermes, fibres intercellulaires) se décomposent très lentement tandis que les cellules conjonctives douées du pouvoir protéolytique subissent une altération intense : les fibres musculaires, riches en ferments, se décomposent avec une rapidité extraordinaire.

Par conséquent, le *tissu mortifié accumule les produits d'autolyse des cellules conjonctives et musculaires*, c'est-à-dire, les produits protéolytiques de ces tissus.

III. *La mortification du tissu et l'afflux leucocytaire.* — La réaction leucocytaire devient marquée généralement à partir de la dixième heure, mais elle peut être retardée si les lésions sont très vastes. Elle se produit dans la zone du tissu sain à une certaine distance de la zone de mortification. Sa première manifestation est la *margination des leucocytes polynucléaires* : ces cellules s'accolent à la paroi du capillaire de manière à ce que dans les coupes transversales de ces vaisseaux la lumière soit remplie de leucocytes polynucléaires. On n'observe pas de lymphocytes, ni d'éosinophiles. Ensuite, les vaisseaux distendus présentent les figures d'infiltration des polynucléaires à travers la paroi vasculaire (la diapédèse), les leucocytes exsudés se disposent autour du vaisseau en une couronne périvasculaire. L'existence de cette couronne renseigne sur l'intensité de la réaction leucocytaire, jusqu'au moment où l'infiltration leucocytaire devient diffuse.

Evidemment, la réaction leucocytaire est plus intense dans les tissus riches en vaisseaux capillaires. Or, en comparant nos coupes histologiques illustrant les lésions de différent types, nous constatons que *l'afflux leucocytaire est particulièrement abondant, dans le voisinage de la zone de nécrose, en cellules riches en ferments protéolytiques* : en effet, ni les lésions isolées de l'épiderme, ni la destruction des fibres intercellulaires ne sont associées à une réaction leucocytaire aussi forte que celle due à *l'altération des fibroblastes*. En outre, le tissu musculaire décomposé est souvent remplacé par des îlots considérables de pus leucocytaire stérile. Nous constatons donc un *rapport entre la mortification du tissu et l'afflux leucocytaire*.

Les leucocytes exercent les fonctions suivantes : 1° la phagocytose, contribuant à la purification de la plaie ; 2° la fonction trophique : il a été constaté que les substance de leucocytes (les tréphones de CARREL stimulent *in vitro* et *in vivo* la prolifération de tissus (étude de CARREL sur les cultures de tissus et sur l'application des extraits leucocytaires sur les plaies) ; 3° la digestion extracellulaire.

Nos observations portent sur cette dernière fonction : il est notoire que les leucocytes polynucléaires dégagent en se décomposant des ferments protéolytiques et des oxydases. Nous avons étudié l'évolution des phases chez l'homme et le chien, dont les leucocytes possèdent en abondance des ferments protéolytiques et nous avons comparé ces observations avec les résultats de l'étude du lapin et du cobaye, dont les leucocytes sont très pauvres en ces ferments (MÜLLER et JOCHMANN, ERBE, FIESSINGER).

Nous avons pu constater que la disparition des produits nécrotisés, se poursuit très rapidement chez les animaux riches en ferments leucocytaires protéolytiques, et qu'elle est retardée ou faible chez les espèces pauvres en ces ferments. Nous en concluons qu'*outre les ferments de tissus, les ferments leucocytaires contribuent par la protéolyse à la digestion des cellules nécrotisées.*

Notons que, d'après M. FIESSINGER, les oxydases leucocytaires fixées par les granulations leucocytaires (pivots d'oxydation) nagent après l'éclatement du leucocyte dans le liquide et mettent en flammes les débris cellulaires : cette théorie reste cependant discutable. Les travaux de M. PRENANT sur les oxydases animales ont démontré qu'en effet l'autolyse postmortale des cellules augmente l'activité des oxydases. Cependant, cet auteur constate que ces ferments sont trop répandus pour jouer un rôle fondamental dans l'organisme, mais qu'ils sont plutôt des « ferments de luxe » dont l'utilité est faible ou peut être nulle.

IV. *La mortification et la réaction humorale.* — Dans la zone du tissu sain à la limite du tissu nécrotisé on observe divers changements vasculaires : les vaisseaux sont dilatés, congestionnés et le courant y est toujours ralenti. On voit plusieurs vaisseaux *déchirés soit directement* (solution de la continuité de la paroi vasculaire et hémorragie) *soit indirectement par cisaillement* (suffusions sanguines capillaires à une grande distance du niveau du traumatisme), c'est-à-dire par traction sur les plans fibreux, laissant libre le tissu intermédiaire.

Ces lésions vasculaires empêchent la circulation : dans le cas

où le sang coagulé épanché à l'endroit des déchirures bouche complètement le vaisseau, il se produit une *thrombose vasculaire*, et la circulation est complètement arrêtée dans une partie du tissu.

La thrombose et les autres conséquences des lésions de vaisseaux déterminent donc une perturbation ou une suppression de la circulation locale, qui aboutit à la stase sanguine et à l'œdème : le réseau vasculaire demeure distendu, et le liquide sanguin s'échappe en traversant la paroi vasculaire : il présente un caractère séreux, séro-fibrineux ou hémorragique, et sa pénétration dans la trame conjonctive aboutit à la dissociation des cellules et des fibres intercellulaires dans ce tissu.

Il faut souligner que l'œdème ne présente pas seulement un épanchement intercellulaire, mais aussi une imbibition intracellulaire. Cette imbibition détermine le gonflement du protoplasme cellulaire entraînant une diminution du rapport nucléoplasmique et l'augmentation de la tension superficielle, prélude à la division cellulaire (FAURÉ-FRÉMIET, LEVI).

L'œdème intercellulaire se traduit par la distension de la trame conjonctive : les fibres intercellulaires sont séparées par des espaces parfois assez vastes, l'imbibition intracellulaire se manifeste par le gonflement et la vascularisation des cellules, ainsi que par l'altération de leur colorabilité.

Les fonctions de l'œdème dans le processus de l'évolution de la plaie sont les suivantes :

1° Le liquide transsudé dissout les produits de protéolyse du tissu nécrotisé et des leucocytes ; en d'autres termes, il renferme les produits de la désagrégation cellulaire en solution et facilite de la sorte leur pénétration dans le tissu stationnaire et leur contact avec les éléments de ce tissu. Les produits de protéolyse possèdent le pouvoir de stimuler la prolifération du tissu.

2° Le liquide d'œdème change les conditions physico-chimiques (structure colloïdale, phénomènes osmotiques dans le tissu stationnaire), BIER, CONRAD.

3° En pénétrant dans les cellules, le liquide détermine leur gonflement et par conséquent leur division.

En résumé, l'œdème présente un stade intermédiaire très important entre la *mortification* et la *prolifération*.

B. — STADE DE LA PROLIFÉRATION INITIALE ET DE LA DISPARITION DE PRODUITS NÉCROTISÉS (de la destruction).

Les caractères de la néoformation du tissu dépendent de deux groupes de facteurs :

1^o abondance des produits du tissu nécrotisé et des substances leucocytaires,

2^o présence d'éléments capables d'évoluer sous l'influence de ces substances stimulantes.

En d'autres termes, pour un même tissu (la peau) le caractère de la régénération (simple ou déviée, intense ou faible) dépend de l'extension de la plaie et de l'espèce animale. Les cas possibles peuvent être rangés en deux groupes :

1^a *la destruction du tissu est peu considérable*, c'est-à-dire, les produits de nécrose sont peu abondants, il se produit une simple régénération du tissu, aucun des éléments n'étant particulièrement stimulé, on constate une néoformation équilibrée de tous les éléments (régénération simple chez les animaux inférieurs, guérison par première intention chez les Mammifères).

1) *la destruction du tissu est considérable*, c'est-à-dire, le résultat est différent d'après le degré de différenciation des cellules chez l'animal en question.

a) *chez les animaux inférieurs, les éléments peu différenciés bordant la plaie prolifèrent en un bourgeon de régénération qui évolue ensuite en un complexe de tissu dont la composition et la structure sont analogues à celle du tissu ou de l'organe détruits.*

b) *chez les Mammifères, le mésenchyme a conservé plus d'éléments peu différenciés que l'épiderme : ces éléments sont particulièrement nombreux dans les parois des vaisseaux capillaires, par conséquent, les facteurs stimulant la régénération provoquent d'abord une poussée vasculaire très marquée et une prolifération conjonctive très abondante formant le bourgeon de cicatrisation.*

a) *La régénération homogène après une destruction peu marquée.*

Ce processus est désigné par les pathologistes comme la réunion des bords de la plaie par première intention. Il a lieu dans les lésions par incision ou coupure, c'est-à-dire dans les cas de solution de continuité du tissu sans destruction abondante.

Chez l'homme et chez le chien on observe que les plaies consécutives aux incisions superficielles se remplissent de l'éboulement

de l'épithélium voisin. Ces cellules s'avancent en masse sur chacune des lèvres de la plaie, arrivent au contact et se soudent. Ce glissement des cellules épithéliales fut constaté par NEESE (1887), par RANVIER (1890) et par JOLLY (1900) qui ont étudié ce phénomène sur la cornée de lapin.

En cas de plaies plus profondes, la masse épithéliale descend entre les lèvres de la plaie. Au-dessus de cette masse apparaissent des filaments de fibrine. Cette fibrine sert de support aux cellules conjonctives fixes. Par conséquent, le moindre déséquilibre entre le tissu épithélial réparé et le tissu épithélial survivant provoque la néoformation du tissu conjonctif de la cicatrice.

SCHAXEL (1921) a confirmé que la formation de l'extrémité d'un Têtard, d'un Triton ou d'une Salamandre empêche la régénération de cet organe en provoquant la cicatrisation conjonctive. En somme, les produits protéolytiques de la fibrine et des cellules nécrotisées empêchent la régénération homogène.

Par contre, plusieurs faits prouvent que la régénération épithéliale simple est stimulée par des substances leucocytaires. GIARD, en parlant de la greffe et de la régénération (1896), croit que deux conditions sont favorables à la régénération : 1) la présence d'éléments cellulaires migrants et 2) la présence de cellules non différenciées. L'évolution des plaies de la cornée chez la Grenouille et la Salamandre (KLEMENSIEVIEZ), de même que chez les oiseaux (EBERTH, GOECE) présente trois stades bien marqués : A) l'afflux leucocytaire, B) prolifération de cellules épithéliales et arrêt de l'immigration leucocytaire, C) arrêt de la prolifération.

Nous montrerons ci-dessous que la prolifération de l'épithélium a lieu au début de l'évolution de chaque plaie : ce processus coïncide avec le stade de l'afflux leucocytaire, mais il est arrêté par la prolifération conjonctive.

En conséquence de nos observations et de celles des auteurs ci-dessus cités, nous concluons que la prolifération homogène, dont la prolifération épidermique simple est un exemple, est empêchée par les produits de nécrose cellulaire et par la prolifération conjonctive. Elle est stimulée par les produits leucocytaires.

b) *Prolifération du tissu très peu différencié (d'animaux inférieurs) sous l'influence de produits de nécrose.* Deux cas sont possibles :

1) la lésion produit la nécrotisation et l'œdème. Au-dessous de cette couche, chaque tissu survivant sous-jacent multiplie ses élé-

ments et collabore à la reconstruction du complexe de tissu exactement du même type que le tissu détruit. Ce complexe néoformé présente un bourgeon de régénération. Nous avons observé ce phénomène en provoquant chez les poissons, grenouilles et oiseaux, des plaies par brûlures ou par excision (fig. 2).



FIG. 2

Grenouille. Les fibres musculaires et leurs cellules fixes en réaction (excision sans brûlure).

2) le traumatisme produit une perte de substance aboutissant à la décomposition du tissu nécrosé, les cellules voisines prolifèrent et forment ainsi un petit amas nommé *blastème*, qui est un autre type du *bourgeon de régénération*. Cependant, ce bourgeon de cellules homogènes évolue en différents tissus, analogues à ceux du tissu perdu. F. Weiss divise en quatre étapes cette évolution : 1) le blastème transparent ; 2) l'ébauche trapézoïdale ; 3) l'ébauche à deux points ; 4) le membre ébauché.

Par exemple, après l'amputation d'une extrémité de salamandre, le blastème naît des cellules épidermiques bordant la plaie, dont

nombre ont apparemment conservé les caractères embryonnaires. Ensuite, certaines cellules se transforment en tissu musculaire, d'autres, en tissu conjonctif ou en couche épidermique définitive. Après la formation de la partie régénérée *les vaisseaux y pénètrent par bourgeonnement des capillaires coupés*. Nous allons voir que pendant le bourgeonnement du tissu différencié (bourgeon de cicatrisation) l'ordre de la formation des tissus est inverse : la poussée vasculaire précède toute autre néoformation (fig. 3).

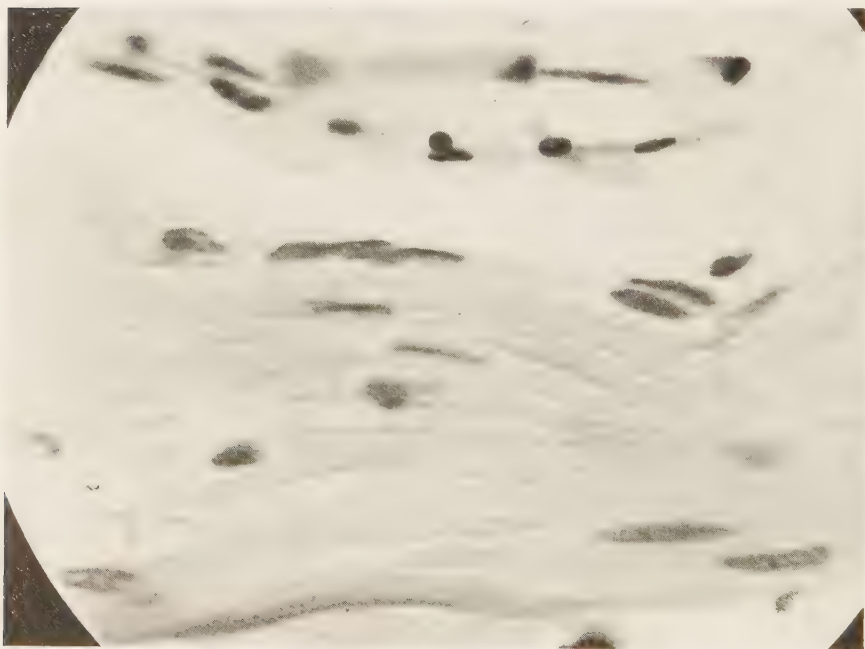


FIG. 3

Grenouille. Réaction des cellules et fibres conjonctifs sous-jacentes.

c) *Destruction considérable du tissu suivie de prolifération conjonctive abondante* (BOURGEON DE CICATRISATION).

En cas de vaste mortification du tissu la prolifération se manifeste 2-3 jours après le traumatisme par la poussée des vaisseaux capillaires. Les vaisseaux donnent des bourgeons sous forme de faisceaux composés de grandes cellules dont la coupe en profil fait soupçonner leur aspect fusiforme. Ces cellules possèdent un grand

pouvoir d'évoluer : bon nombre se transforment en grands éléments allongés, occupant le centre du faisceau et présentant l'ébauche du futur tube endothélial ; elles sont réunies par des prolongements protoplasmiques presque rectilignes : ces prolongements sont longs et assez épais ; dans certains endroits ces cellules s'anastomosent comme deux tubes creusés, en laissant deviner la formation d'un canal. Ces vaisseaux néoformés *prennent leur naissance dans les vaisseaux sous-jacents hyperémiés* (néoformation par bourgeonnement).

Une partie d'éléments du faisceau primitif évoluent dans un autre sens : ils s'arrondissent, leur noyau reste petit, le protoplasme devient plus clair, et il en résulte une transformation en histiocytes.

D'autres cellules par contre s'allongent, deviennent nettement fusiformes à noyau ovale, leurs prolongements s'anastomosent, et elles se transforment en *fibroblastes* typiques.

Cette couche d'histiocytes et de fibroblastes entoure le tube endothélial en formant le périthélium du vaisseau. Les éléments du *périthélium* continuent à se multiplier en donnant naissance à la *prolifération conjonctive abondante*.

Le vaisseau néoformé s'élève droit de la profondeur vers la surface, sa lumière contient des hématies laquées et quelques leucocytes, elle est large comme celle de tous vaisseaux néoformés peu évolués.

La lumière est nettement bordée par les cellules endothéliales formant le tube endothélial, dans la coupe longitudinale celui-ci se présente sous forme de deux faisceaux cellulaires parallèles — chaque faisceau présente une chaîne de cellules endothéliales, relativement petites, mais possédant un noyau large, qui fait parfois saillie dans la lumière. Leur protoplasme est basophile : il n'est pas aussi clair que celui de cellules endothéliales définitives. Ces caractères accusent le type jeune des cellules endothéliales et par conséquent du vaisseau.

Le tissu voisin du tube endothélial présente une ébauche de l'adventice future. Il consiste en quelques fibroblastes isolés, dont la position permet de deviner le plan concentrique du tissu en évolution. Ces fibroblastes possèdent des noyaux volumineux avec plusieurs nucléoles. Leur protoplasme est d'une couleur rosâtre (col. azur-éosine) permettant de les distinguer des cellules d'autres types. L'aspect fusiforme de fibroblastes indique qu'ils se trouvent dans un milieu pâteux, en autres termes, dans le tissu α -démateux.

Cette dernière conclusion est confirmée par la dissociation des éléments du tissu conjonctif préformé situé dans la périphérie de la coupe.

La couche adventitielle renferme quelques leucocytes polynucléaires, leur présence due à leur diapédèse traduit l'intensité des processus d'inflammation.

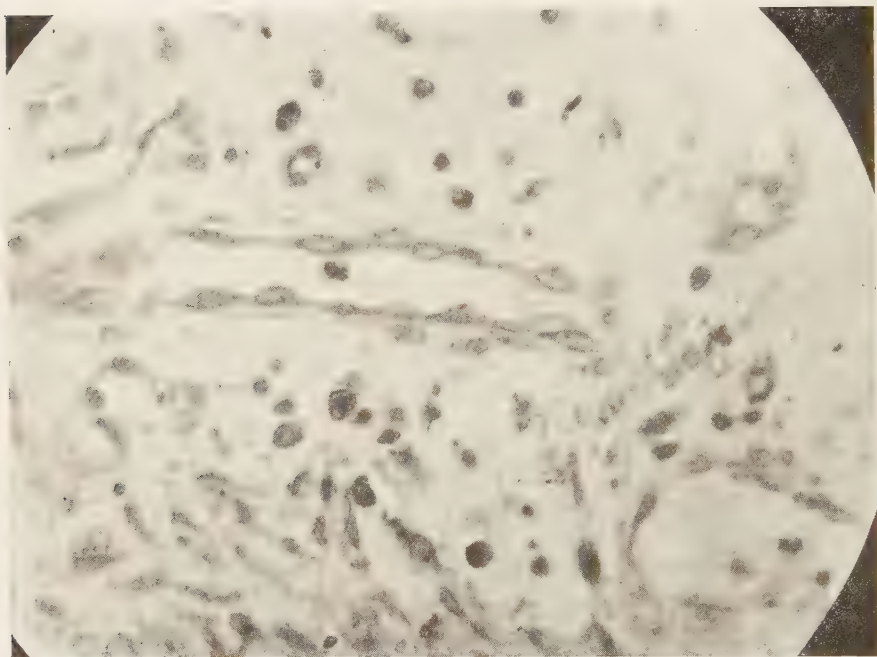


FIG. 4

Tube endothélial néoformé par bourgeonnement au dépens d'un vaisseau sous-jacent. Réaction histiocyttaire autour. Leucocytes à l'intérieur du tube. La trame collagène dans le périthélium fait encore défaut. (Bourgeon de 2 jours. Col. Mallory).

Une coloration au Mallory permet de reconnaître les caractères de la trame collagène néoformée. Celle-ci se trouve dans le voisinage immédiat de deux faisceaux cellulaires, représentant la paroi du tube endothélial en coupe longitudinale. Cette trame consiste en fibres collagènes ressemblant à de larges rubans onduleux. Leur épaisseur est variable. Elles s'étendent dans différentes directions, apparemment sans ordre. Elles ne sont ni ramifiées, ni anastomo-

sées. Dans certains endroits la trame collagène est compacte, accompagnée de fibroblastes jeunes et adhérant au tube vasculaire néoformé. Il s'agit donc de la trame néoformée. Dans d'autres endroits, sur la périphérie, le tissu se montre nettement dissocié : c'est la trame *préexistante* œdémateuse. On observe les cellules mobiles accrochées à ce réseau collagène, qui de toute évidence leur sert de support (Fig. 4 et 5).

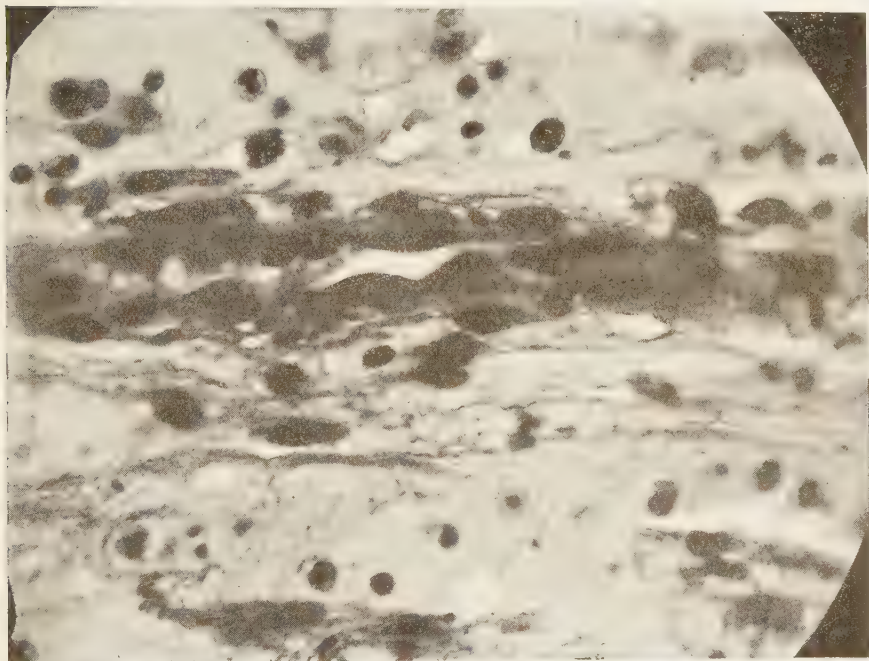


FIG. 5

Même bourgeon trois jour plus tard. Le périthélium contient des fibres collagènes. Du sang laqué à l'intérieur du tube. (Col. Mallory).

Cette première période illustre les trois phénomènes importants de l'évolution du bourgeon de la cicatrisation :

- 1) la dissociation des fibres collagènes, c'est-à-dire l'état de l'œdème, de l'imbibition. Cet œdème détermine la modification des rapports intercellulaires et par conséquent les conditions de la vie cellulaire.
- 2) Le rôle central du vaisseau néoformé dans la prolifération de la trame collagène ;

3) Le rôle du support de la trame collagène préformée.

Chez les Mammifères nous constatons un phénomène analogue dans les plaies bourgeonnantes : la rupture des vaisseaux arrête la circulation sanguine, le vaisseau capillaire forme un moignon qui se développe en un bourgeon fusiforme, composé de cellules capables d'évoluer. Ces cellules se transforment soit en cellules endothéliales, soit en éléments du périthélium, ébauche du tissu conjonctif néoformé : ce processus a lieu avant la reprise de la circulation, c'est-à-dire indépendamment de ce dernier facteur.

La paroi des vaisseaux capillaires abrite chez les mammifères un nombre de cellules non différenciées. Quand la destruction du tissu est vaste et que les produits de nécrose sont abondants, ces produits stimulent les éléments les plus sensibles, c'est-à-dire capables de prolifération. Ces éléments se trouvent chez les mammifères dans la paroi vasculaire et, par conséquent, la régénération débute par une poussée vasculaire associée à la prolifération conjonctive.

En d'autres termes, les éléments cellulaires capables d'évoluer sont situés dans les moignons des vaisseaux capillaires coupés, ces moignons jouant le rôle de blastème (bourgeon de régénération), se différencient en paroi vasculaire néoformée et en éléments conjonctifs.

D'après notre conception, le bourgeon de cicatrisation est dû au jeu des mêmes facteurs qui déterminent le bourgeon de régénération, seulement, au lieu d'un seul moignon primitif, le *bourgeon de cicatrisation présente au début un nombre d'îlots de blastème, isolés dans la masse du tissu stationnaire indifférent.*

Nous essayons d'interpréter ce phénomène en le comparant avec la régénération chez les Platodes, dont le parenchyme possède, d'après les recherches de M. PRENANT, une structure analogue à celle du tissu conjonctif des vertébrés.

Dans le parenchyme des Platodes, M. PRENANT a constaté la présence des cellules migratrices qui jouent un rôle important dans la régénération. Ce sont : 1° les lymphocytes identiques à ceux des Vertébrés, capables de se transformer en clasmatocytes histocytes analogues à ceux des Vertébrés ; 2) les leucocytes hyalines dérivant des précédents ; 3) les hémocytoblastes identiques à ceux des vertébrés, se transformant soit en monocytes (lymphocytes, histiocytes), soit en fibroblastes.

C. — STADE DE RÉPARATION (ÉTUDE SUR LES MAMMIFÈRES)

a) *Les vaisseaux néoformés.*

La poussée vasculaire et conjonctive, dont le début de formation fut décrit dans le chapitre précédent, atteint son maximum entre le 10^e et le 30^e jours, c'est alors que ces processus effectuent « la réparation de la lésion », caractéristique de ce stade de bourgeonnement.

L'aspect macroscopique du bourgeon de cicatrisation à ce stade est le suivant : la surface de la plaie consiste en saillies rouges (abondance de vaisseaux néoformés, persistance de l'œdème) couvertes d'un enduit très léger (leucocytaire). Les bords de la plaie permettent de distinguer trois zones excentriques : 1^o une zone rouge pâle, celle de la surface de bourgeon, représentant la zone de transition entre le tissu régénéré et le tissu nécrotique ; 2^o une zone blanchâtre d'un blanc mat (zone de nécrose sans régénération) ; 3^o la peau normale.

Microscopiquement, le bourgeon présente deux couches distinctement séparées : la *couche superficielle* riche en vaisseaux néoformés, et la *couche profonde* ayant conservé les éléments préexistants. Les phénomènes caractéristiques de la couche superficielle sont l'abondance en vaisseaux néoformés, l'œdème et l'infiltration leucocytaire. Dans la couche profonde ces phénomènes sont peu marqués.

En d'autres termes, le tissu en état de régénération est limité soit à la surface par la zone nécrotique (visible microscopiquement), soit dans la profondeur par le tissu stationnaire. Il existe visiblement un *centre de régénération* entouré de zones de transition.

Dans la couche superficielle les vaisseaux s'élèvent de la profondeur et se dirigent tout droits vers la surface, en bouquets constitués par 4 à 8 vaisseaux, tous parallèles entre eux et perpendiculaires à la surface. Immédiatement au-dessous de la surface les vaisseaux forment des boucles et s'unissent, tandis que normalement au cours de leur trajet ils ne font pas d'anastomoses.

Néanmoins, au cours de nos observations nous avons constaté quelques anomalies. Il s'agissait de bourgeons humains où la poussée vasculaire avait une allure *angiomateuse*.

Nous les avons constatés environ 4 fois.

Bien que certains capillaires doivent être considérés comme artériels et les autres comme veineux, ils ont tous le même aspect et la même largeur de vaisseaux : cellules endothéliales du type jeune, c'est-à-dire relativement petites et épaisses, avec un noyau volumineux faisant saillie dans la lumière ; leur protoplasme est plus foncé que celui des cellules endothéliales définitives.

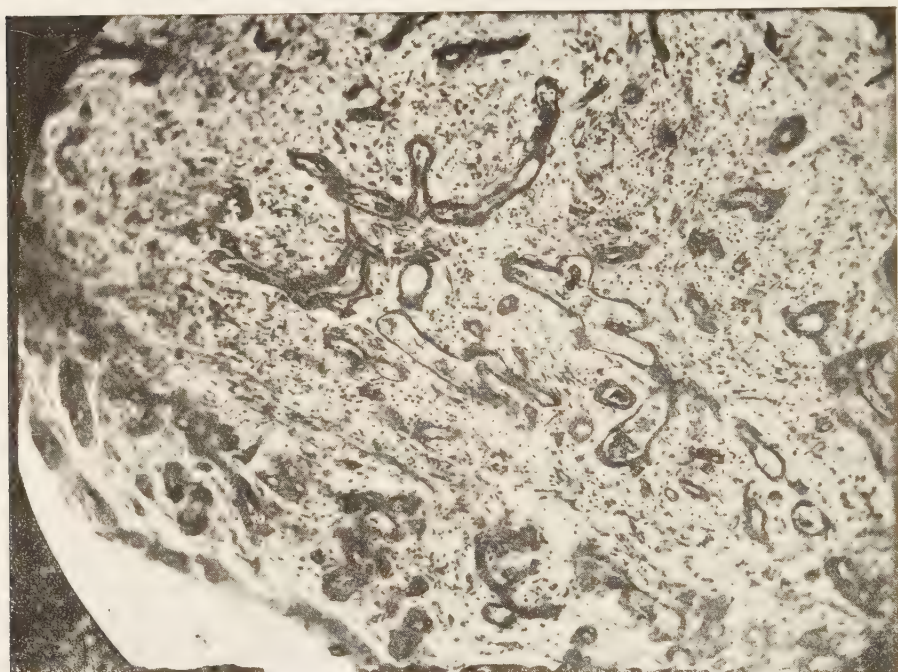


FIG. 6

Poussée vasculaire anormale (type angiomateux) d'un bourgeon humain de 10 jours.

Les vaisseaux néoformés se présentent sur une coupe transversale sous la forme d'une cavité de dimensions variables, limitée par une seule couche de cellules endothéliales ; elles ont de grands prolongements par lesquels elles s'unissent si bien que la cavité semble parfois être bordée par deux cellules se prolongeant dans la circonférence. Dans les coupes longitudinales le vaisseau se présente sous la forme d'une double rangée de grandes cellules.

Ces observations parlent en faveur de la formation de la lumière par la juxtaposition de cellules endothéliales (théorie de MAXIMOW).

Dans certaines aires de coupes les capillaires sont complètement formés et limités par de grandes cellules endothéliales, tout en gardant leur aspect tubulaire. Or ces éléments différenciés de la paroi vasculaire possèdent dans leur voisinage d'autres cellules, rondes ou fusiformes, peu différenciées ; celles-ci présentent les ébauches de nouveaux vaisseaux capillaires, c'est-à-dire, se différencient en nouvelles cellules endothéliales, ou bien forment des cellules adventielles avec néoformation conjonctive, consécutive, que nous allons décrire ci-dessous.

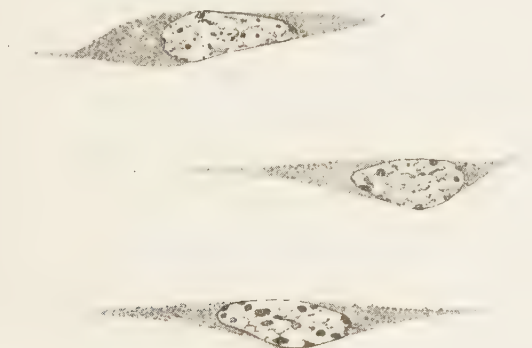


FIG. 7
Cellules endothéliales jeunes

Ces trois processus — la croissance du tube endothélial néoformé, la poussée conjonctive et la néoformation de vaisseaux, — apparemment indépendants, présentent plusieurs modalités du même phénomène ; à savoir, *de la différenciation et de la prolifération des cellules vasculaires non différenciées, stimulées par les produits d'autolyse du tissu nécrosé et des leucocytes.*

Telles sont les conclusions biologiques de notre étude histologique, que nous prouvons au moyen de l'étude microscopique du bourgeon.

Nous trouvons dans la bibliographie les résultats de recherches embryologiques et cytologiques parlant en faveur du caractère évolutif des cellules de la paroi vasculaire. Notamment, MARCHAND et HERZOG admettent que les cellules de l'adventice de vaisseaux (histiocytes, fibroblastes) proviennent des cellules endothéliales. D'après V. MÖLLENDORF toutes les cellules du sang peuvent se former

dans la paroi capillaire ; HERZOG admet que les cellules éosinophiles proviennent également d'éléments endothéliaux : CUNNINGHAM attribue la même origine aux clasmatoctes et aux hématies, etc...

En outre, les études de l'ontogénèse faites par MAXIMOW ont abouti à la conclusion que chez *l'embryon* les cellules endothéliales formant les vaisseaux possèdent dans leur voisinage immédiat des cellules non différenciées (Polyblastes, terme donné par MAXIMOW) et que ces cellules des parois vasculaires sont inséparablement liées au tissu conjonctif.

Le pouvoir évolutif des éléments vasculaires fut récemment mis en évidence par les études de SANDISON, de CLARK et de leur collaborateurs. D'après ces auteurs, ce caractère des vaisseaux néoformés se traduit par la labilité de leur prolifération et par leur faculté de varier sous l'influence des moindres facteurs.

SANDISON en 1928 a le premier proposé d'utiliser la chambre transparente dans l'étude de la néoformation vasculaire. Ce procédé est effectué de la manière suivante : la peau est fixée à l'extérieur de l'oreille avec ses vaisseaux et les tissus adhérents ; on enlève le cartilage et la peau à la face intérieure de l'oreille sur une aire de 1,5 cm. On substitue à la peau enlevée un anneau couvert de mica touchant la surface de la plaie ; les observations sont faites à travers le mica. Le tissu restant est fixé entre les deux parties de la chambre de manière à garder une pression qui n'empêche pas la circulation, tout en étant assez forte pour comprimer la peau.

D'après J.-C. SANDISON (1928) la poussée vasculaire est précédée de la formation du réseau fibrineux suivie de la migration de cellules endothéliales et du développement des fibres conjonctives rangées parallèlement. Les capillaires poussent dans ce tissu très abondamment, toujours en formant les tubes endothéliaux qui s'accroissent en ligne directe ou plus souvent sous forme d'éventail.

En même temps les vaisseaux capillaires préexistants subissent une oblitération souvent très importante. Ce phénomène accompagne tous les stades de la croissance vasculaire.

Quant aux capillaires néoformés, leur évolution dépend de facteurs minimes que l'auteur n'a pu préciser ; les capillaires forment des boucles, certains deviennent plus longs et plus étroits au cours de leur évolution, tandis que d'autres gardent les mêmes dimensions.

E.-R. CLARK et ses collaborateurs ont observé la poussée vasculaire au cours de plusieurs mois. Ils ont constaté que sous l'in-

fluence de la chaleur (à travers la chambre transparente appliquée) les vaisseaux préexistants commencent à se dilater. Ensuite ils forment des bourgeons, des anastomoses et des boucles : ce système complexe et labile de petits vaisseaux évolue jusqu'à complète vascularisation de la peau.

Ces auteurs ont noté également que les cellules adventitielles apparaissent sur les vaisseaux à une date précoce. Elles ne forment aucune membrane continue mais présentent des groupes isolés. Ces éléments identiques à ceux observés par nous, sont longs, épais et élevés au centre. Dans les aires très minces, on aperçoit que les prolongements des cellules adventitielles enveloppent le tube endothélial, semblables en cela à l'octopus (PARKER).

En somme, ces observations *in vivo* sur la poussée vasculaire confirment les résultats de l'étude histologique et cytologique. En outre, elles témoignent de la plasticité extraordinaire des éléments vasculaires et de leur faculté de réagir de différentes manières aux moindres variations de l'irritation. En particulier, elles permettent de constater que la poussée vasculaire n'est pas un seul processus représenté par une ligne directe, mais une somme de processus variés, ayant une seule tendance dans les cas où les facteurs de stimulation demeurent constants.

B. — *Couche d'adventice.*

La trame conjonctive issue du processus de différenciation des cellules vasculaires possède un pouvoir évolutif très marqué, contrairement au tissu conjonctif stationnaire. L'origine vasculaire de l'adventice se manifeste nettement même longtemps après sa formation. Notamment, la disposition des éléments garde un aspect très caractéristique : les cellules conjonctives sont rangées en couches superposées et parallèles à la surface. Le développement du tissu conjonctif en couches concentriques autour du tube endothélial des vaisseaux néoformés présente un caractère spécial de l'adventice néoformée.

Quant à son caractère évolutif il résulte de la structure de ses éléments : ceux-ci présentent souvent un polymorphisme extraordinaire, des formes atypiques ou intermédiaires entre les *divers types de cellules*. Ces modifications témoignent du processus de prolifération et de transformation qui continue dans la trame néoformée. D'autre part, les caractères et la disposition des éléments intercellulaires prouvent l'existence de la fibrillogénèse dans ce tissu.

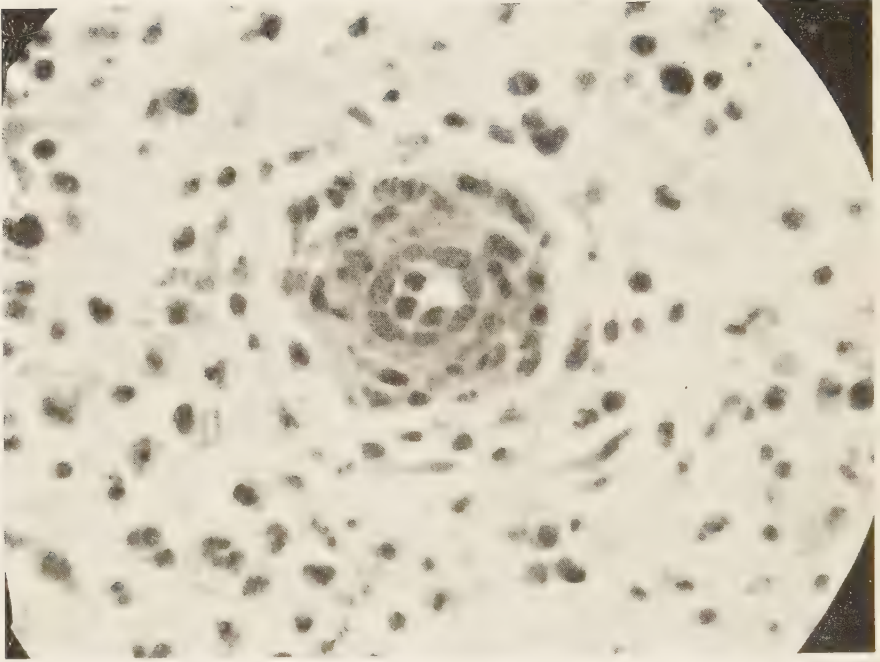


FIG. 8

II^e stade de la poussée vasculaire (Bourgeon 8 jours) à noter la forte réaction histiocyttaire et divers types de cellules en transformation formant la couche adventitielle du vaisseau (Azur-Eosine).

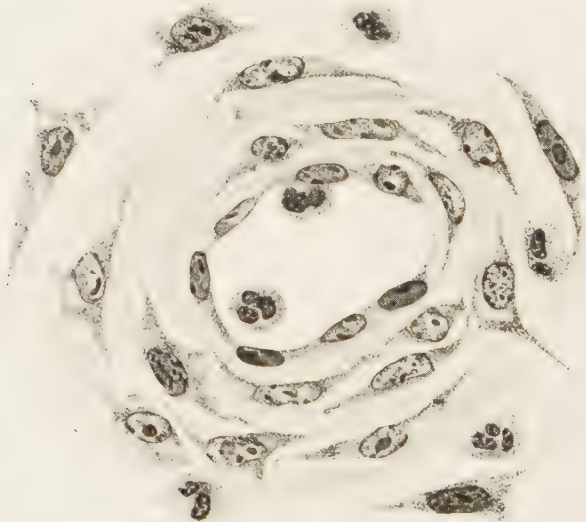


FIG. 9

Réaction histiocyttaire autour d'un vaisseau néoformé. Début de la fibrillogénèse. Bourgeon de 3 jours.

Nous allons ci-dessous analyser les résultats de notre étude morphologique des différents éléments cellulaires et intercellulaires du tissu néoformé.

I. — CARACTÈRES DES ÉLÉMENTS CELLULAIRES DANS LA TRAME NÉOFORMÉE

1) *Prolifération et transformation des histiocytes.* — Les histiocytes sont les cellules caractérisées au point de vue morphologique par le pouvoir de *migration*; et au point de vue physiologique par leur faculté d'*absorption*. Le premier caractère leur a valu le nom de cellules migratrices au repos (ruhende Wanderzellen) donné par MAXIMOW. Le deuxième est impliqué dans le nom de « *macrophages* » donné par METCHNIKOFF aux cellules analogues du sang. Ces cellules furent découvertes par RANVIER (1890) et désignées par le terme « *clasmatocytes* ». MARCHAND les a identifiées aux cellules adventitielles, observées par lui dans les vaisseaux. RENAUT les a dénommées : cellules rhagiocrines.

Les histiocytes trouvés dans le bourgeon et accusant un état stationnaire sont très polymorphes, plates, rondes, polygonales ou même fusiformes. Elles se distinguent des fibroblastes (cellules toujours stationnaires) par les petites dimensions et la coloration très foncée de leur noyau : ce noyau est irrégulièrement oval ou ressemble au rein ; il possède une membrane épaisse et pliée, montre un nucléole peu distinct et plusieurs grains de chromatine irrégulièrement répartis.

Dans ce stade actif, dit stade du monocyte, l'histiocyte possède toujours un noyau oval, grand, mais qui reste très foncé. Le cytoplasme est plus réfringent que celui des fibroblastes, il est plus foncé, il renferme des grumeaux et des vacuoles. Ces cellules « actives », rares dans le tissu stationnaire, deviennent nombreuses au cours du processus de la poussée conjonctive.

Pour reconnaître et distinguer les histiocytes actifs, les histiocytes stationnaires et les fibroblastes, nous avons employé les colorants vitaux en injection et en application directe sur le bourgeon.

Les histiocytes actifs y compris les macrophages et les lymphocytes absorbent, en vue de transformation en histiocytes, les graines de colorants, à l'encontre des histiocytes stationnaires non actifs et des fibroblastes.

Ceci nous a fait constater que le bourgeon charnu contient en période de réparation beaucoup d'histiocytes actifs. Ceux-ci sont

répartis d'une façon irrégulière dans tout le champ de bourgeonnement mais de préférence dans le voisinage de vaisseaux néoformés entremêlés aux lymphocytes et macrophages en voie de transformation en histiocytes (stade intermédiaire).



FIG. 10

Histiocytes divers types actifs et en repos (après une coloration vitale)

Leur pouvoir de phagocyter les grains colloïdaux dépend de l'intensité de leur fonction, c'est-à-dire de leur tendance à passer vers un état stationnaire ou à se transformer en fibroblastes. On constate souvent qu'un histiocyte phagocyte plusieurs grains, tandis que d'autres, qui ont une tendance à passer vers un état stationnaire, phagocytent peu ou plus.

Le trypanbleu est phagocyté plus rapidement que le carmin.

Quant au saupoudrage avec la poudre de charbon ou de saccharate de Fe, ces deux dernières sont beaucoup plus lentes à être phagocytées que les deux premières.

Nous avons constaté la présence des deux premières substances au bout de douze heures. Les deux dernières n'étaient décelées microscopiquement qu'au bout de quarante-huit heures.



FIG. 11

Les cellules adventitielles du bourgeon précédent et vu à l'immersion. Après une coloration vitale. A noter la présence de *fibroglies* sur quelques *histiocytes* et la présence de grains colloïdaux à l'intérieur des cellules.

Bien que la coloration vitale élective permette de constater la présence d'un nombre d'histiocytes actifs, le diagnostic différentiel des cellules isolées n'est pas toujours facile. Notamment, on trouve dans chaque coupe de bourgeon toutes sortes de transitions entre les cellules actives (les monocytes) et les cellules en repos, et entre ces dernières et les fibroblastes.

Ce polymorphisme des cellules peut être expliqué de deux manières : 1) le polymorphisme est l'expression de la différenciation

ontogénétique arrêtée à plusieurs stades ; or, le polymorphisme est très rare dans le tissu stationnaire.

2) Autre explication : le polymorphisme des histiocytes dans le tissu bourgeonnant traduit leur transformation, due à leur caractère peu différencié et à leur réserve en énergie de prolifération.

Rappelons que l'ensemble des histiocytes répartis dans différents organes est désigné par le terme « système réticulo-endothélial » qui indique l'association de certains caractères histologiques (origine réticulaire et physiologique, fonction endothéliale d'absorber). L'activité de ces cellules (par certaines protéines) ou leur blocage (par les émulsions colloïdales) règlent des fonctions physiologiques très importantes, notamment le métabolisme et l'immunité.

En résumé, nous avons constaté dans les coupes histologiques que les histiocytes issus de la poussée vasculaire, c'est-à-dire d'un processus de différenciation, sont polymorphes et présentent plusieurs types de transition ; on peut donc conclure : 1° que nombre de ces cellules se trouvent en état actif, dans le stade morphologique du monocyte, 2° que ces éléments possèdent un pouvoir marqué d'évoluer en d'autres éléments, notamment en fibroblastes. En deuxième lieu, nous avons constaté que les cellules lymphocytaires passant par un stade de macrophage prennent ensuite l'aspect morphologique d'histiocytes d'abord actifs, stationnaires par la suite.

En d'autres termes, les histiocytes issus de la différenciation des cellules de la paroi vasculaire et de cellules lymphocytaires présentent toujours un pouvoir très élevé de prolifération et de transformation.

2) *Les fibroblastes.* — Ces cellules possèdent le protoplasme étoilé et le noyau oval allongé, les prolongements du protoplasme partent du corps sous forme de fils ou de minces lames, qui bifurquent et se mettent en contact avec les prolongements des cellules voisines.

Les cellules adultes du tissu stationnaire ont le cytoplasme clair, assez peu colorable, homogène. Leur noyau est ovoïde avec une poussière de chromatine et plusieurs nucléoles (il s'agit non de véritables nucléoles, mais de blocs de chromatine), le noyau se colore en bleu foncé.

Les méthodes spéciales révèlent l'existence d'un double centrosome (diplosome) de rares grains mitochondriaux ou de rares chondriocentes. L'examen par coloration supravitale confirme ces ob-

servations : peu ou pas de vacuoles colorables par le rouge neutre, donc très rares indices de sécrétion dans les cellules stationnaires.

Les cellules jeunes de tissu en voie de prolifération ont un protoplasme plus colorable, possédant des mitochondries et de longs chondriocontes. Le rouge neutre montre le cytoplasme marbré de vacuole de toutes tailles. En d'autres termes, on y trouve les signes d'une activité sécrétrice abondante et générale.

Une irritation très forte peut provoquer le changement de la forme du fibroblaste : son cytoplasme s'arrondit et présente des saillies sur les bords.

La prolifération des fibroblastes étant due à leur irritation par le traumatisme ou l'inflammation, ce phénomène est souvent associé au polymorphisme des cellules proliférées. Si l'irritation est très forte, l'ordonnance générale est détruite, les liens protoplasmiques se rompent, chaque cellule lutte pour son propre compte : plusieurs fibroblastes s'arrondissent, deviennent mobiles et volumineux ; ils font preuve alors comme le macrophage d'un pouvoir d'absorber les matières colorantes. En autres termes, il peut y avoir *transformation du fibroblaste ancien en macrophage*.



FIG. 12
Réseau fibroblastique en mitose (A A A mitose)

L'irritation passée, les fibroblastes se réorganisent en réseau protoplasmique. Or, il est possible que plusieurs macrophages provenant des fibroblastes ne retournent pas à leur forme originale, mais deviennent des macrophages en repos, c'est-à-dire des histiocytes inactifs. Cette possibilité de transformation du fibroblaste en macrophage peut être confirmée par les résultats obtenus par les

cultures de tissu faites par CARREL, EBELING et par A. FISCHER. Se basant sur ces expériences V. MÖLLENDORF croit que les fibroblastes du tissu conjonctif irrité sont très peu différenciés et peuvent évoluer même en cellules sanguines.

En tout cas, comme nous le voyons, les formes de transition entre l'histiocyte et les fibroblastes que nous avons décrites en parlant des histiocytes, ne signifient pas nécessairement une transformation dans un sens unique.

3) *Les lymphocytes et leur transformation en histiocytes et en cellules plasmatiques.* — Les lymphocytes du sang apparaissent dans le tissu bourgeonnant plus tard que les leucocytes polynucléaires, ils subissent un autre sort et remplissent une différente fonction. Il est vrai que les deux types de cellules sont doués du pouvoir de phagocytose. Cependant, tandis que le protoplasme des polynucléaires est bourré de microbes ou de débris minimes de tissus, celui du lymphocyte renferme des débris protéiques volumineux provenant de foyers de cytolyse.

Tandis que tous les polynucléaires se décomposent rapidement grâce à leur autodigestion, les lymphocytes subissent une transformation morphologique ; leur protoplasme devient hypertrophié (rappelons que ce protoplasme ne possède pas de granulation et se colore par l'azur en bleu foncé). Leur noyau reste très grand, mais en d'autres termes, les cellules lymphocytaires se transforment en macrophage, analogue en cela aux histiocytes actives.

Dans nos coupes du bourgeon, ces cellules se trouvent *en grappes autour des vaisseaux* : elles sont rarement isolées et occupent principalement la partie profonde de la couche superficielle et la zone superficielle de la couche profonde. Ces faits indiquent que la sortie des lymphocytes du sang dans le tissu et leur transformation en histiocytes sont en rapport avec la poussée vasculaire.

Nous trouvons aussi dans le tissu conjonctif du bourgeon certaines cellules ressemblant par plusieurs caractères aux lymphocytes, présentant différentes formes de transition mais ne possédant pas la fonction de phagocytose. Ces éléments sont nommés cellules plasmatiques (Plasmazellen).

La différenciation entre les plasmazellen et les lymphocytes est très difficile. Nous relevons les points principaux suivants : dans le bourgeon :

a) les lymphocytes forment généralement les amas, tandis que la présence de nombreuses cellules isolées est caractéristique pour les cellules plasmatiques ;

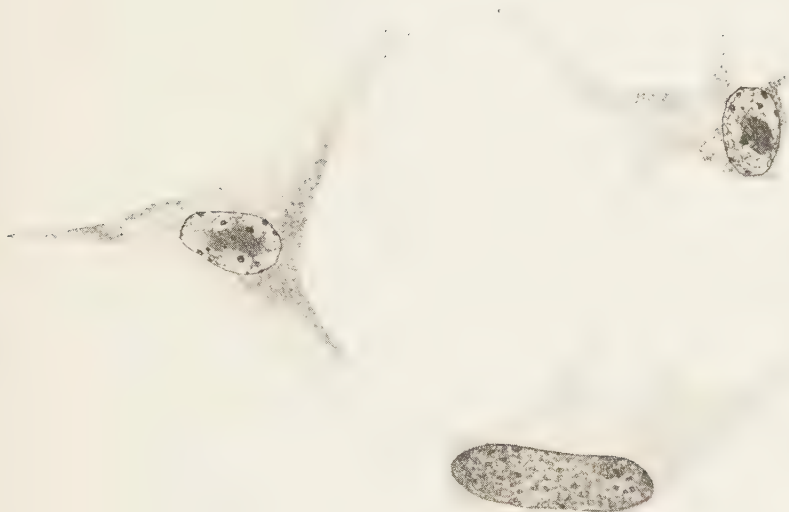
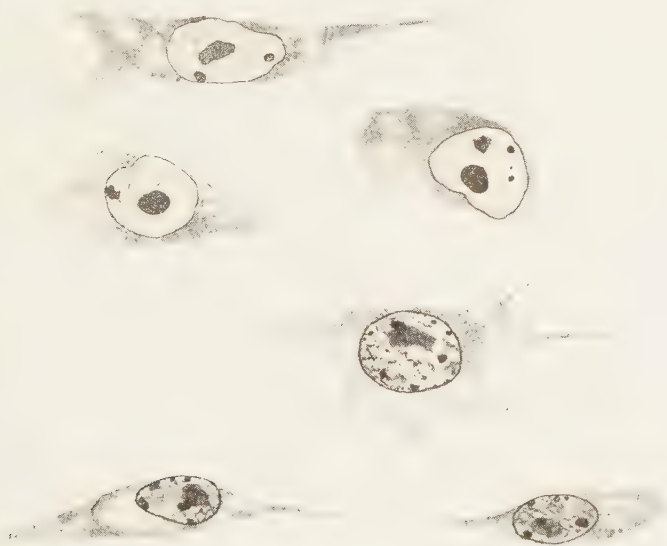


FIG. 13

Fibroblastes anciens hypertrophiés de la couche profonde d'un bourgeon



Milose

FIG. 14

Macrophages en voie de transformation en histiocytes

- b) les dernières occupent une couche dans le tissu plus superficielle que les lymphocytes,
- c) les plasmazellen possèdent un noyau caractéristique en damier ou en rayons de roue,
- d) les plasmazellen ne phagocytent pas.

La fonction des cellules plasmatiques n'est pas élucidée. Signalons ici brièvement que UNNA leur attribuait la fonction du transport de l'oxygène et que FJÄLER STENIUS en soulignant leur présence dans certaines mesures malignes, croyait qu'elles traduisent une réaction anaplasique associée à la prolifération interne. Rappelons aussi qu'elles peuvent former des tumeurs, dites plasmocytomes. Il est bien probable que ces cellules traduisent une déviation de la différenciation au cours d'une prolifération interne.

D'ailleurs POLICARD a remarqué l'existence d'un rapport entre la stagnation de produits protéolytiques de la plaie et la présence de plasmazellen. Cet auteur suppose que les produits de protéolyse provoquent la transformation des lymphocytes en plasmazellen. Rappelons que les produits de protéolyse stimulent *in vivo* et *in vitro* la prolifération cellulaire. Il est donc possible que les produits en stimulant la multiplication des cellules favorisent l'apparition de formes atypiques qui sont fréquentes au cours de chaque prolifération rapide.

Pour vérifier cette hypothèse nous avons cherché les plasmazellen dans les bourgeons chez des animaux possédant dans leur tissu peu de ferments protéolytiques (grenouille, poissons). Nous n'avons pu constater la présence de plasmazellen, tout en signalant l'apparition de lymphocytes.

Quel est le sort de plasmazellen dans le tissu ? Elles dégénèrent ou bien sont phagocytés par les polynucléaires. Cependant MAXIMOW accepte la possibilité de leur transformation en fibroblastes. D'après d'autres auteurs, ces cellules peuvent subir des transformations spéciales sous l'influence de différentes conditions locales du tissu : elles peuvent notamment acquérir des granulations cytoplasmiques, à peu près semblables à celles des leucocytes polynucléaires, en particulier, des granulations basophiles ou oxyphiles.

En somme, nous avons signalé dans le bourgeon le *pouvoir des cellules lymphocytiformes de se transformer en macrophage, analogue à l'histiocyte*. Cette analogie de transformation parle en faveur de l'identité des facteurs ayant lieu dans le bourgeon en exerçant un effet analogue sur les cellules de différentes origines. Il s'agit probablement de l'effet de mêmes produits de l'autolyse

cellulaire. La sensibilité du lymphocyte vis-à-vis de ces produits est diminuée par le fait de sa transformation en plasmazellen.

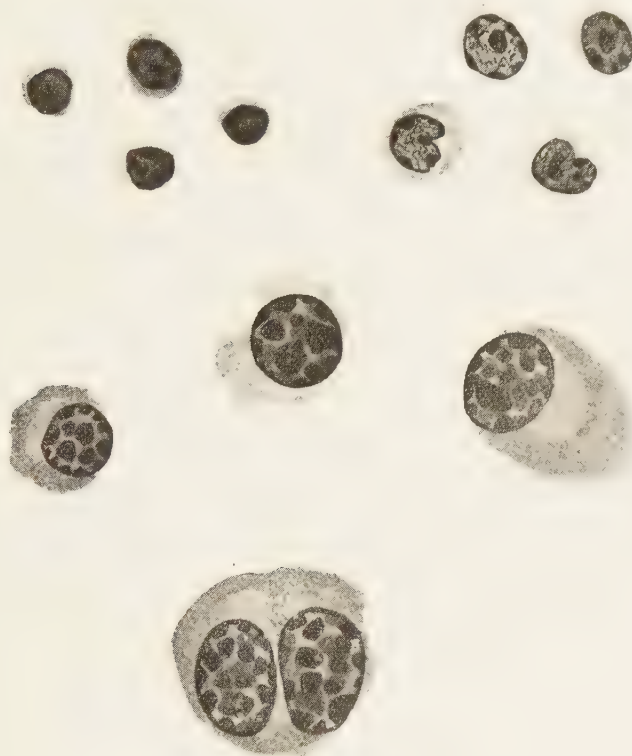


FIG. 15

Lymphocytes et leur transformation en plasmazellen

II. — LA PROLIFÉRATION DU TISSU INTERCELLULAIRE

1) *L'œdème et la substance basale amorphe.* — Les cellules et les fibres du tissu conjonctif sont enveloppées dans une substance amorphe (RENAUT, LAGUESSE). Cette substance consiste en lamelles larges et minces, homogènes et transparentes parfois superposées. Elles sont visibles dans les préparations surcolorées. Les membranes lamellaires ressemblent à des lignes minces ondulantes, épaissies dans plusieurs points : ces points d'épaississement repré-

sentent les fibres coupées. Les membranes lamellaires sont unies par des prolongements courts ou longs également amorphes. De cette manière les cavités, existant entre les membranes de la substance amorphe, sont séparées en plusieurs chambres. Celles-ci sont, d'après LAGUESSE, complètement formées et ne communiquent avec le milieu qu'au moyen de l'osmose. Cependant, la propagation rapide de l'œdème au cours du bourgeonnement présente en plus des faits intéressants.

Notamment, l'épanchement du liquide dans la substance basale se traduit, d'une part, par la pénétration du liquide dans les chambres interlamellaires et, d'autre part, par le gonflement des lamelles elles-mêmes. Le tissu ainsi imbibé ressemble donc à une éponge dont les parois se gonfleraient en même temps que le liquide envahit les interspaces. Or, la distension des interspaces du tissu par le liquide est empêchée par le gonflement des lamelles. Nous voyons donc dans la substance basale un régulateur de l'équilibre du liquide dans les interspaces intercellulaires : le gonflement de la substance basale met un obstacle à la distension du tissu conjonctif et à la pression du liquide sur les cellules. Nous soulignons le rôle de ce facteur régulateur, car comme nous allons voir par la suite, le processus du bourgeonnement peut être entravé d'une manière caractéristique par l'œdème exagéré, tandis qu'un certain degré de distension du tissu favorise la prolifération de cellules et de fibres intercellulaires.

2) *La prolifération de fibres intercellulaires.* — La croissance de cellules conjonctives est associée d'une manière caractéristique à la néoformation de fibres intercellulaires : dans le stade de la première apparition de fibroblastes et d'histiocytes les fibres néoformées sont rares, du moment où les cellules commencent à former un réseau la prolifération de fibres dans ses interspaces devient abondante ; enfin, dans le stade tardif ce dernier processus domine la croissance cellulaire.

Pour étudier les facteurs du processus de fibrogénèse nous avons examiné la structure des fibres intercellulaires, dans les coupes histologiques du bourgeon à différents stades.

Nous constatons dès le début de la prolifération du tissu conjonctif trois types de fibres : a) les fibres collagènes ; b) les fibres élastiques ; c) les fibroglies de MALLORY.

a) *Les fibres collagènes.* — Après l'apparition des fibroblastes et des cellules migratrices, on voit se former le long des travées cyto-

plasmiques des fibrilles collagènes très fines constituant des trames délicates de *tramules* dans le sens RÉNAUT.

Les jeunes fibres collagènes se forment à la surface des cellules de l'adventice des vaisseaux sous forme de fibrilles fines, ondulées, ces dernières se séparent plus tard de la cellule et se développent indépendamment.

L'étude au moyen de méthodes spéciales a démontré que les premières fibrilles néoformées sont des fibrilles précollagènes (LAGUESSE), nommées aussi fibrilles grillagées (APPEL), argyrophiles ou primordiales (MARECH, KRAUSPE). Elles sont très délicates, se colorent par les mêmes colorants que les fibres collagènes, mais de plus, s'imprègnent facilement d'argent (méthode de BIELSCHOWSKI et FOOT). Elles sont identiques aux réseaux réticulaires de NAGEOTTE et à la tramule de RÉNAUT.

MARECH, KRAUSPE et d'autres auteurs ont établi que les fibrilles grillagées ou précollagènes déterminent souvent la consistance du tissu, en particulier, sa résistance aux processus destructifs. Les fibrilles précollagènes deviennent ensuite collagènes et constituent des tramules dont les groupements fibro tramulaires présentent des fibres collagènes.

Ces fibres ressemblent à des faisceaux ou à des rubans de différentes épaisseurs ; elles se propagent apparemment irrégulièrement dans diverses directions de l'espace et ressemblent à des cheveux ondulés. On trouve très difficilement leurs terminaisons naturelles. Dans leurs coupes transversales elles apparaissent rondes et polygonales, parfois lentiformes ou bacilliformes, ou encore cylindrique ou prismatiques.

La substance des fibres collagènes est incolore pâle, peu réfractile et plus ou moins striée. Dans les coupes transversales les fibrilles apparaissent parfois granulées. Cet aspect s'explique par le fait que chaque fibre est composée de fibrilles rendues, grâce à certaines nuances de coloration, semblables aux grains. Les fibres collagènes sont très flexibles et très résistantes à la traction. Elles sont composées d'une substance spéciale : le collagène, renfermant beaucoup de glycoColle et peu de tyrosine et de tryptophane. D'après le procédé de MALLORY cette substance se colore en bleu très clair.

Certains auteurs expliquent la néoformation de la trame collagène par d'autres théories. NAGEOTTE admet que la substance conjonctive se développe aux dépens de la transformation de la fibrine, grâce à un processus de métamorphisme et d'épigénèse dans le

milieu organique. Cet auteur croit que le tissu de cicatrice provient de la coagulation et de l'organisation fibrillaire des substances intercellulaires ; il affirme que la production du collagène a besoin d'une participation cellulaire, mais non d'une sécrétion. La fibrine est transformée sous l'influence du protoplasme vivant. Les cellules la modifient progressivement, en vertu de leurs ferments, ou d'une manière générale par leur sécrétion. Elles peuvent également la redissoudre quand les conditions changent.

Enfin, HERINGA et LOHR supposent que la fibrillogénèse se produit dans le milieu amorphe par la réunion de particules très fines qui se rapprochent et se rangent parallèlement. Cet état correspond, d'après ces auteurs, aux cristaux liquides ou fluides cristallins de LEHMANN. Les fibres créés de cette façon se transforment en collagène en vertu d'un phénomène progressif de gélification.

Les preuves apportées en faveur de ces hypothèses sont assez vagues. NAGEOTE remarque que l'étude physique de ces phénomènes dépasse les limites de l'observation morphologique. Personne n'a pu décrire les étapes de transition entre la fibrine et les fibres collagènes. Les arguments des auteurs appartiennent à deux groupes :

a) preuves indirectes : prolifération de fibres dans le tissu apparemment amorphe et dépourvu de cellules ; la valeur de ces constatations est évidemment tout à fait relative ;

b) production in vitro de structures fibrillaires semblables aux fibrilles conjonctives. Tous les auteurs ci-dessus, tout en acceptant la possibilité de la transformation de la fibrine en trame collagène, ne sont pas d'accord sur la manière dont s'accomplit ce phénomène.

En résumé, les théories de transformation de la fibrine en fibres conjonctives manquent de la seule preuve convaincante : la démonstration directe de ce processus à ses différents stades. *Le voisinage étroit existant dès le début de la poussée vasculaire et conjonctive entre les cellules d'adventice et les fibrilles collagènes dans le processus de bourgeonnement, explique la genèse de ces dernières : elles se forment dans le protoplasme des fibroblastes (d'où le nom de ces derniers substitué au terme : fibrocytes).*

En cherchant les facteurs et la chronologie de cette fibrillogénèse au cours du processus de bourgeonnement, on voit que les cellules adventitielles apparues avant la néoformation de la trame collagène entrent en activité sécrétoire et forment des fibres collagènes à partir du moment où ces cellules forment un réseau et que cette

fibrillogénèse devient intense au fur et à mesure qu'évolue le réseau fibroblastique.

En effet, le réseau fibroblastique présente une structure d'une labilité extraordinaire : certaines cellules se détachent et deviennent indépendantes, d'autres s'enchevêtrent par leurs prolongements si étroitement que leurs parties périphériques, leur exoplasme, forment un tissu fibreux apparemment indépendant. Seules les parties juxtanucléaires de fibroblastes, c'est-à-dire leur endoplasme, présentent des caractères cellulaires. On peut donc s'imaginer avec GRYNFELT et STUD'NICKA le syncytium fibroblastique comme une grande cellule conjonctive multinucléaire globale (Gesamtzelle de STUD'NICKA), dont soit les parties endoplasmiques (qui deviennent stationnaires), soit les réseaux de prolongements (le tissu fibrillaire) peuvent atteindre une certaine indépendance. Par conséquent, la formation de fibres intercellulaires est un phénomène de différenciation du syncytium fibroblastique.

La disposition de la trame collagène néoformé parle en faveur de cette théorie. A partir du perithélium qui s'épaissit progressivement, les fibres se dirigent dans tous les sens envahissant progressivement les espaces intervasculaires néoformés et prolifèrent dans les régions infiltrées par l'œdème. Ainsi microscopiquement, on différencie facilement la nouvelle trame collagène autour des vaisseaux et l'ancienne trame dissociée par l'œdème.

b) *Les fibres élastiques.* — Contrairement aux fibres collagènes, les fibres élastiques se ramifient et s'anastomosent partout ; par conséquent, elles forment un réseau géant de fibres épaisses ou minces formant des mailles de différentes dimensions. Les fibres épaisses peuvent donner des branches minces et vice-versa. Les fibres élastiques semblent continuer indéfiniment, grâce à leurs anastomoses multiples. Le caractère élastique de ces fibres détermine leur fonction ; elles assurent le retour des fibres collagènes — non élastiques — à leur position initiale après le déplacement du tissu (STUD'NICKA). Relativement le tissu bourgeonnant est assez pauvre en fibres élastiques.

c) *Fibroglies-fibrilles.* — Dans notre étude histologique du tissu bourgeonnant chez les Mammifères, nous avons étudié tout spécialement un élément peu connu du tissu conjonctif intercellulaire, notamment les fibroglies fibrilles. Ces fibrilles ont été décrites pour la première fois par MALLOY en 1902. Cet auteur a trouvé ces éléments dans le tissu interstitiel des tumeurs.

MAXIMOW en 1904 a signalé la présence exceptionnelle des fibroglies dans le tissu de vieille cicatrice d'une adhérence péritonéale, sans approfondir l'étude de leur genèse. Enfin en 1927 GUYON et NAGEOTTE ont trouvé ces éléments dans un seul cas d'une cicatrice nerveuse chez le chien.

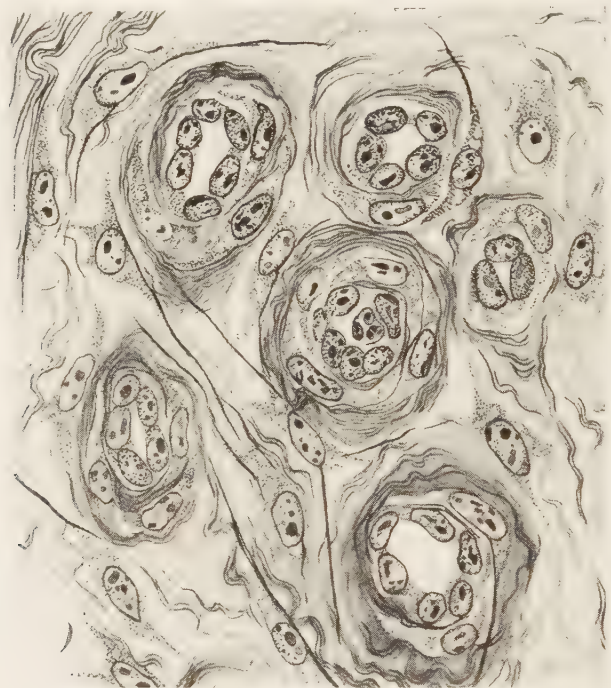


FIG. 16

Poussée vasculaire en bouquet. Histiocytes et fibroblastes dans le perithélium vasculaire contenant des fibroglies.

On n'a jamais vu ces fibroglies dans le tissu normal ; par contre, dans le tissu bourgeonnant, nous avons constaté leur apparition dès les premiers jours de la poussée conjonctive périvasculaire. Elles se trouvent dans le voisinage des vaisseaux néoformés étroitement liées aux cellules d'adventice et entremêlées avec la trame collagène néoformée. Plus tard, lorsque toute la partie détruite du tissu est comblée par le tissu régénéré, ces fibrilles prennent une allure plexiforme et se présentent entremêlées dans tous les sens avec une abondance beaucoup plus grande qu'au début. Toutefois

elles gardent dans la plupart des cas une position périvasculaire. Ceci prouve que leur formation dépend des éléments de l'adventice de vaisseaux néoformés.

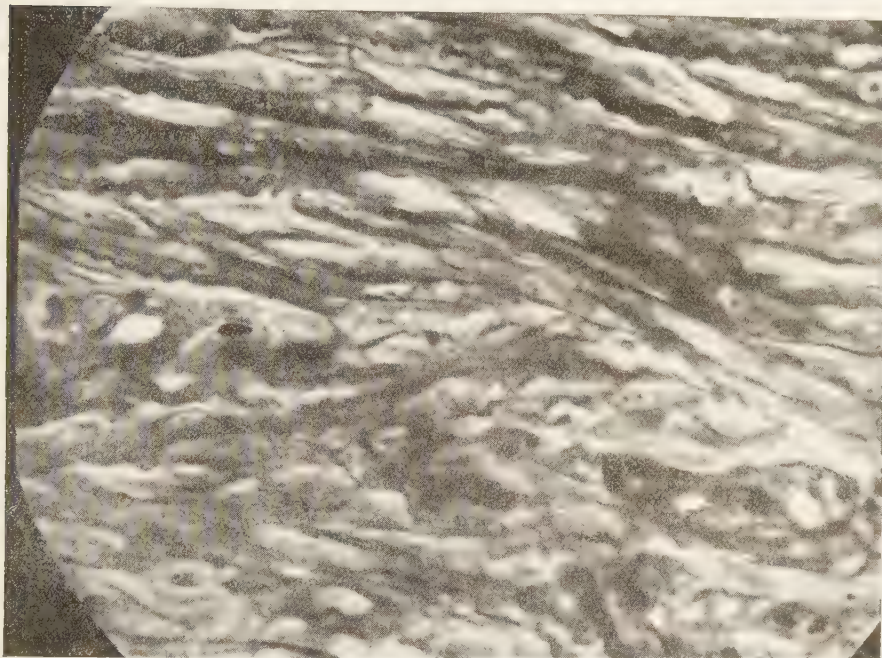


FIG. 17

Fibroglies fibrilles dans le tissu bourgeonnant humain vu à l'immersion

Elles présentent l'aspect suivant : elles sont plus ténues que les fibrilles collagènes et ne sont pas ondulées : elles ne se ramifient jamais, contrairement aux fibrilles élastiques : elles se colorent d'une manière élective par le Fuchsine Acide et par le Permang. de Ka. Ces observations permettent le diagnostic différentiel des fibroglies dans le tissu intercellulaire.

En outre, nous avons étudié leurs caractères histochimiques : les fibroglies sont très sensibles à l'activité de la protéolyse ; elles disparaissent complètement au bout de 12 heures, grâce à la digestion artificielle à la trypsine. De même le traitement par l'acide acétique révèle les caractères spéciaux de ces éléments ; contrairement aux fibrilles élastiques et fibres collagènes, ils ne gonflent

pas dans les solutions acides, mais deviennent légèrement tordus, ondulés. Après ce traitement leur pouvoir de coloration est considérablement atténué.

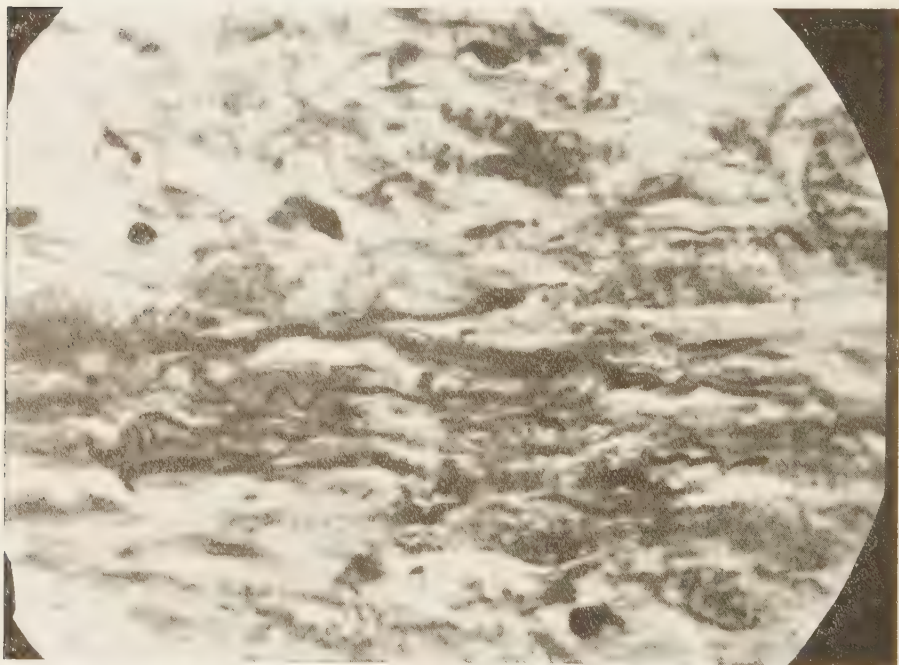


Fig. 18

Fibroglies fibriles sous l'action de l'acide acétique 1/25.000. Bourgeon 25 jours (coloration de Mallory).

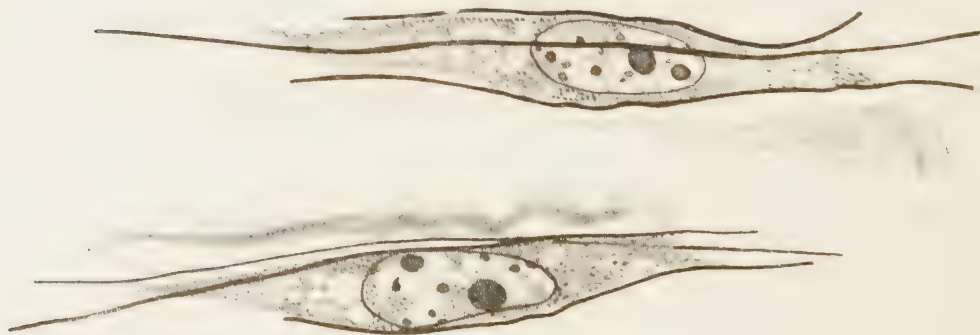


Fig. 19

Fibroglies fibriles d'origine fibroblastique

Les rapports histologiques entre les fibroglies et les cellules conjonctives sont également remarquables : la *fibroglie* semble être attachée par l'un de ses bouts à la membrane externe du fibroblaste ou de l'histiocyte, où souvent elle prend naissance à l'intérieur du cytoplasme cellulaire, ensuite elle suit un trajet droit dans le tissu, légèrement recourbé et finalement sa terminaison semble s'unir aux autres fibroglies provenant d'autres cellules.

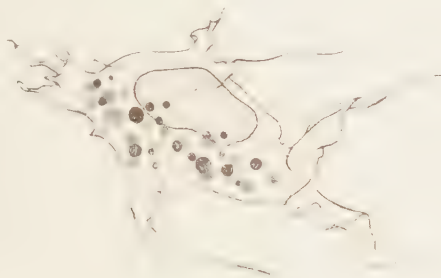


FIG. 20

Cellule où on voit les fibroglies naître à partir de la membrane cytoplasmique.

Il est incontestable que ces fibrilles prennent naissance dans les histocytes présentant une activité sécrétoire (origine exo- ou endocytoplasmique). Une fois ces dernières transformées en fibroblastes, les fibroglies y restent liées.

Quant à la fonction de ces fibroglies, MAXIMOW et MALLORY les considèrent comme des tonofibrilles.

Nos recherches personnelles ont abouti aux résultats suivants :

- 1) les fibroglies sont un élément caractéristique du tissu conjonctif néoformé, faisant défaut dans le tissu stationnaire,
- 2) elles apparaissent dans le stade précoce de la poussée conjonctive ;
- 3) elles font défaut au niveau de l'infiltration polynucléaire abondante. Nous expliquons ce phénomène par leur sensibilité aux ferments protéolytiques, que nous avons constatée dans nos expériences ;
- 4) elles se multiplient dans le tissu néoformé pendant toute la durée de cicatrisation : cependant, elles sont observées principalement dans le voisinage de vaisseaux néoformés.
- 5) elles sont étroitement liées aux fibroblastes et aux histocytes. (Extra- ou intraprotoplasmique).

Par conséquent, la formation de fibroglies est liée étroitement à la prolifération du tissu conjonctif et surtout à celle des éléments peu différenciés de l'adventice de vaisseaux. Nous en concluons que la fibrillogénèse de fibroglies est un *phénomène de prolifération et de différenciation, analogue à la formation du tissu collagène*, dont nous avons parlé ci-dessus. En effet, on constate que l'abondance des fibroglies est proportionnelle à l'intensité de la poussée vasculaire, c'est-à-dire au nombre de cellules vasculaires peu différenciées, et à la rapidité de leur prolifération.

Signalons aussi que nous n'avons pu trouver cette formation fibrogliale chez les vertébrés inférieurs ne présentant pas de poussée vasculaire comme base du phénomène de régénération.

Nous résumons ici nos observations sur la genèse des éléments néoformés du bourgeon.

1) les cellules endothéliales non différenciées proviennent des éléments non différenciés existant dans la paroi vasculaire dans l'organisme adulte, mais leur proportion décroît graduellement au cours de la différenciation, présentant le phénomène essentiel de la poussée vasculaire ;

2) les cellules endothéliales différenciées proviennent soit des cellules différenciées de l'endothelium préexistant, soit de ces cellules non différenciées ;

3) les histiocytes se forment grâce à la différenciation des cellules vasculaires non différenciées ou au moyen de transformation de lymphocytes, quelques-uns proviennent peut-être des fibroblastes ;

4) les fibroblastes se différencient dans le tissu vasculaire ou bien présentent le résultat de transformation des histiocytes histiogènes (provenant des vaisseaux) ou hématogènes (descendant des lymphocytes) ;

5) les fibres collagènes et élastiques se produisent dans le cours de la formation du réseau fibroblastique et présentent le résultat de différenciation des prolongements enchevêtrés des fibroblastes ;

6) les fibroglies de MALLORY se forment dans la plupart des cas à partir de la membrane extérieure des histiocytes et des fibroblastes perivasculaires et sont dues probablement à la prolifération et différenciation rapide de ces éléments conjonctifs.

LES PIGMENTS.

Les pigments apparaissant au cours du processus de bourgeonnement chez les vertébrés et les invertébrés sont des pigments d'origine protéique nommés melanine et qui sont caractérisés par leur couleur brune ou noire.

Leur siège habituel est dans les téguments où on les rencontre soit dans le tissu conjonctif sous-jacent, soit dans le tissu cicatriciel, soit encore dans l'épiderme.

Ces pigments sont généralement intra-cellulaires ; cependant on en observe sous forme d'amas libres de grains.

D'une manière générale la melanine est insoluble dans les acides, soluble dans les lessives alcalines.

Ces caractères histo-chimiques distinctifs permettent l'identification de la melanine.

D. — ORGANISATION DÉFINITIVE DE LA CICATRICE.

Au bout d'une période de 20 à 40 jours la poussée vasculaire est complètement arrêtée dans le bourgeon. De même, les histiocytes actifs deviennent plus rares. Le réseau fibroblastique devient plus dense, mais sa croissance est bientôt arrêtée. Par contre, la prolifération du tissu fibreux intercellulaire devient plus intense et l'œdème disparaît complètement. Par conséquent, le bourgeon change son aspect macroscopique : il n'est plus saillant, mais souvent rétracté. Chose curieuse, le stade de l'arrêt de la poussée vasculaire et histiocyttaire coïncide avec le début de la poussée épidermique : la surface du bourgeon se couvre rapidement d'une pellicule blanche d'épiderme néoformé.

L'objet de notre étude consiste donc à étudier la corrélation entre les trois phénomènes caractéristiques pour ce stade, à savoir :

- 1) la prolifération abondante du tissu fibreux ;
- 2) le ralentissement et l'arrêt de la poussée vasculaire, fibroblastique et histiocyttaire ;
- 3) la poussée épidermique.

1) *La poussée du tissu fibreux.* — Elle a lieu au niveau de la couche moyenne du bourgeon à partir de l'adventice vasculaire et dans la couche profonde (cicatrisation interne).

Les foyers adventitiels de fibroblastes fusionnent dans une couche conjonctive diffuse. Il se forme un réseau dense de fibroblastes dont la prolifération est difficile à constater, tant le tissu fibreux devient abondant. Dans le stade tardif on constate la diminution du nombre de fibroblastes.

Ce tissu consiste principalement en fibres collagènes. Leurs faisceaux sont soit parallèles, soit perpendiculaires à la surface de la plaie. Les faisceaux verticaux présentent souvent les restes de la gaine de vaisseaux oblitérés, ayant subi une transformation fibreuse.

Il est remarquable que le tissu de cicatrice soit complètement dépourvu des fibres élastiques. La fragilité de ce tissu est due à ce caractère.

Le tissu collagène renferme dans plusieurs endroits les fibroglies de MALLORY. Ces dernières ont tendance à se réunir en faisceaux. Elles se trouvent de préférence dans le voisinage de vaisseaux intacts ou oblitérés.

La cicatrisation interne se produit à partir du tissu musculaire qui forme le fond primitif de la plaie fraîche. Ce processus est lié

à deux phénomènes : décomposition des éléments musculaires et leur remplacement par les fibroblastes pénétrant du tissu interstitiel du muscle. Cette cicatrisation est nommée dégénérescence scléreuse ou « myosite scléreuse ». Il s'agit en effet de l'infiltration du muscle par des éléments fibroblastiques évoluant en tissu sclérotique.

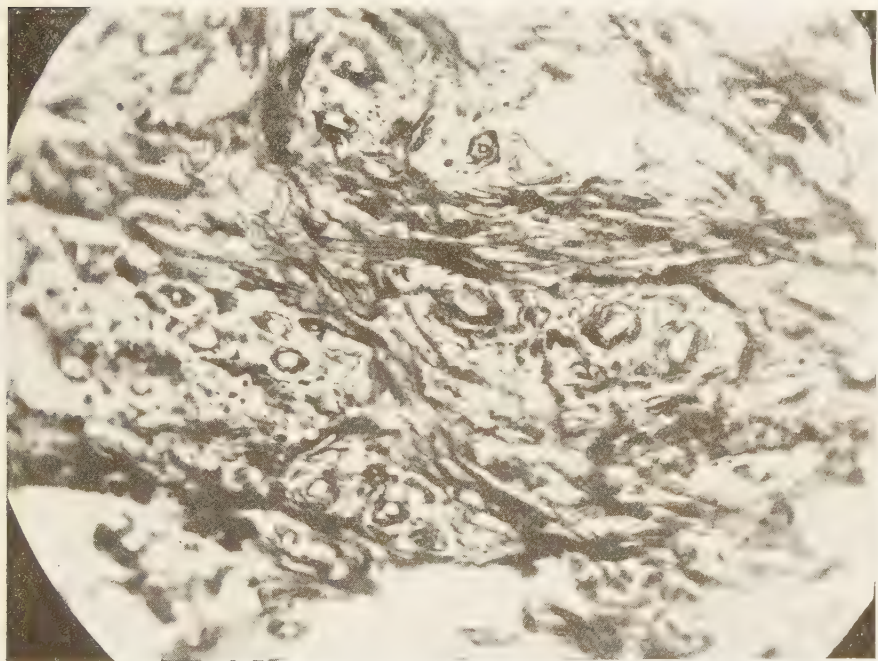


FIG. 21

Développement fibrogliol dans un tissu cicatriciel

2) *Arrêt de la poussée vasculaire.* — Nous avons mentionné que l'oblitération de vaisseaux néoformés se produit quelquefois même au début de leur prolifération (voir les observations physiologiques de SANDISON et CLARK). Or, au fur et à mesure de la cicatrisation, la réduction vasculaire devient générale et progressive, bien que lentement. La plupart des terminaisons vasculaires deviennent obli-térées. Les vaisseaux sont, d'une part, « étouffés » par la poussée du tissu fibreux de leur adventice : on voit distinctement l'oblitéra-tion se produire par l'infiltration du tissu conjonctif et aussi par

la compression de la lumière des vaisseaux, exercée par le tissu scléreux.

D'autre part, la cicatrice interne à partir du muscle sous-jacent exerce une compression sur le réseau vasculaire.

Il en résulte un changement de la disposition des vaisseaux : en même temps qu'une réduction nette du système des vaisseaux verticaux, il y a production d'un certain nombre de branches latérales par conséquent au lieu de systèmes capillaires droits, sans anastomoses à circulation terminale, s'installe un dispositif vasculaire d'un autre type, avec branches anastomosiques. La circulation n'a plus le caractère terminal. La nutrition de la cicatrice est donc mieux assurée grâce aux anastomoses.

Dans l'adventice vasculaire on constate d'abord la disparition des histiocytes et la croissance du réseau fibroblastique. Cette dernière est ensuite arrêtée, et seule la poussée sclérotique continue. Il en résulte que le *processus de sclérotisation présente une différenciation* des histiocytes en fibroblastes et de ces derniers en réseau fibreux (voir le chapitre précédent).

Ces processus, leur caractère et leur rapidité dépendent très nettement de l'espèce et du nombre de leucocytes dans le tissu. Notamment, la persistance de l'infiltration polynucléaire dans le tissu empêche la formation du tissu scléreux. Cet effet est dû aux ferments protéolytiques de leucocytes polynucléaires qui attaquent les fibres néoformés. Pour empêcher dans le stade de cicatrisation la protéolyse nuisible, POLICARD recommande d'éviter dans l'application toute substance stimulant l'émigration de polynucléaires et de soumettre la plaie à l'effet de la lumière : les leucocytes sont doués du prototropisme négatif et évitent le terrain exposé à la lumière.

Par contre la présence de lymphocytes et de leurs descendantes, les cellules plasmiques, semble favoriser la poussée sclérotique. Cette observation est connue des médecins : pour attirer les lymphocytes, AL. WRIGHT a recommandé le drainage lymphatique de la plaie, provoqué par les irrigations de la plaie avec un liquide hypotonique. En agissant sur les cellules des parois de vaisseaux lymphatiques, ce liquide augmente leur perméabilité. Outre l'effet de lymphocytes, la lymphe elle-même exerce une action antiprotéolytique.

Quelle est la fonction des lymphocytes dans le tissu cicatrisant ? Les recherches de CARREL et de ses collaborateurs projettent peut-être quelque lumière sur ce problème. Cet auteur a constaté que

les cultures *in vitro* des lymphocytes peuvent se maintenir, tandis que dans un milieu semblable les cultures de fibroblastes cessent immédiatement leur croissance. Or, l'addition de monocytes à une culture de fibroblastes inactifs provoque l'activation de ces derniers.

Par conséquent les lymphocytes possèdent une réserve de substances nutritives et sont capables de la transmettre aux fibroblastes. Ils sont, d'après la terminologie de CARREL, les « trophocytes » chargés de « tréphones », substances nutritives.

Il semble que les lymphocytes jouent dans le bourgeon un rôle analogue en stimulant la prolifération de fibroblastes et ensuite leur fibrilogénèse.

3) *La poussée épidermique.* — Tout au début du bourgeonnement on observe dans le voisinage de l'épiderme quelques cellules apparemment détachées et glissées sur le tissu bourgeonnant. Ce phénomène de glissement des cellules épithéliales sur ce lit fibroïde vascularisé du tapis bourgeonnant est dénommé la « dégringolade épidermique ». Au bout de quelques jours ce processus s'arrête, et l'épiderme devient stationnaire jusqu'au stade d'arrêt de la poussée vasculaire et conjonctive.

Au fur et à mesure du ralentissement de cette dernière, la poussée épidermique reprend son activité.

La prolifération de l'épiderme se produit sous forme de lames, présentant un nombre plus ou moins grand de couches. L'étalement de lames et la formation de lobes aplanissent la surface du bourgeon.

Les lames épithéliales aux cellules aplaties et celles aux cellules polygonales apparaissent les premières. Ensuite il se forme une couche composée de grandes cellules renfermant l'oléidine. En même temps, le réseau conjonctif devient plus dense grâce à la formation de nombreuses fibrilles. Le syncytium fibroblastique riche en fibres collagènes forme le tissu de sclérose.

Au point de vue de la structure générale l'épiderme néoformé est légèrement papillaire. Cependant, il ne forme pas de vraies papilles pénétrant profondément dans le tissu conjonctif.

Ce phénomène constitue le caractère fondamental de l'épiderme néoformé.

Il est évident, d'après l'étude des bourgeons, que l'épidermisation s'arrête et ne reprend que dans le stade de cicatrisation, c'est-à-dire après l'arrêt de la poussée vasculaire et de l'atténuation de l'intensité de croissance des fibroblastes.

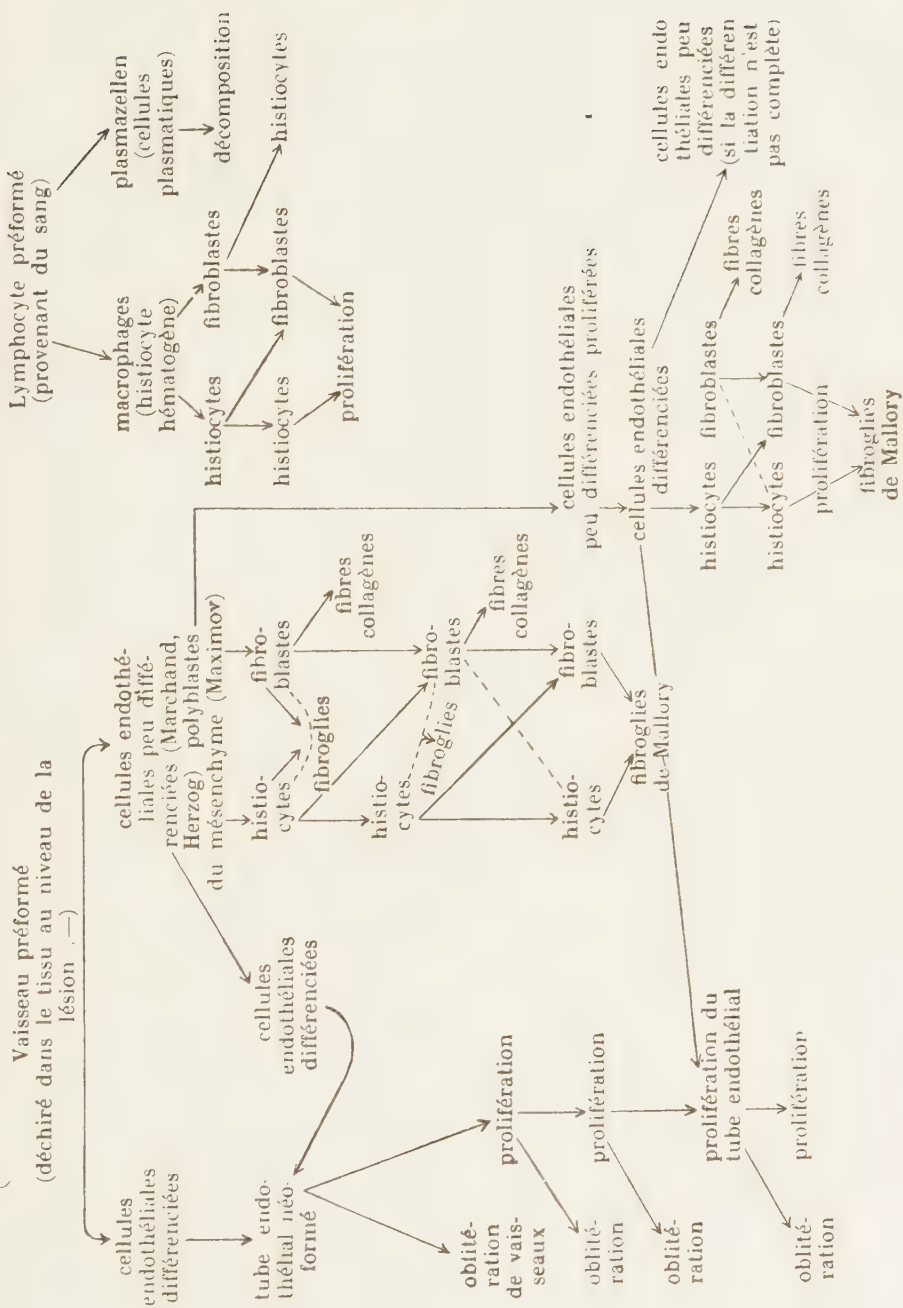
La *corrélation* des tissus, c'est-à-dire l'influence qu'ils exercent les uns sur les autres dans le processus de croissance dans l'organisme, est particulièrement élucidée au moyen de l'étude de phénomènes analogues dans les cultures de tissus *in vitro*.

CHAMPY fut le premier qui, en cultivant simultanément un semis provenant d'autres cultures de cellules épithéliales et conjonctives, put constater ce qu'il appelle les systèmes antagonistes, dont les caractéristiques résident dans l'absence de différenciation des cellules épithéliales.

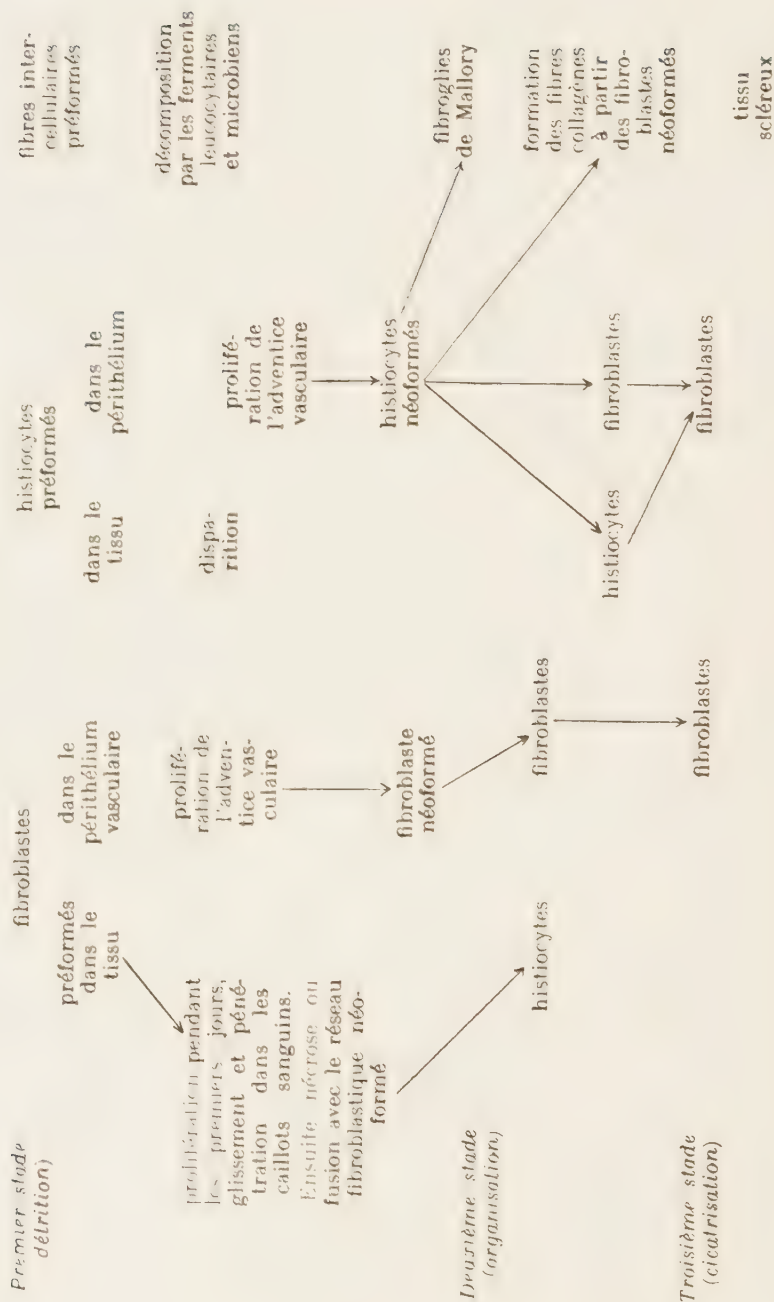
DREWY a observé que dans la culture mixte du tissu conjonctif et du tissu épithélial ce dernier s'étend sur le premier, donnant lieu à une espèce de cicatrisation, et qu'ensuite les éléments épithéliaux enveloppent complètement la culture conjonctive. Dans les cas où cette dernière est très réduite, la prolifération de cellules épithéliales devient très abondante : elles forment des lames compactes de tissu épithélial.

Quel est le principe régulateur favorisant la poussée conjonctive dans la plaie à partir du stade de détritition ? Nous avons déjà parlé dans le premier chapitre de l'influence des produits de protéolyse de cellules nécrotisées et de leucocytes autolysés. Nous avons constaté ensuite, en analysant le processus de cicatrisation, que la fibrillogénèse et la poussée épidermique sont ralenties. Signalons encore que, d'après nos observations, le début de la poussée épidermique est particulièrement tardif dans les bourgeons riches en caillots sanguins, c'est-à-dire dans la fibrine. Rappelons que la fibrine est facilement digérée par les ferments protéolytiques leucocytaires, et que les produits de protéolyse de la fibrine stimulent, d'après CARREL et BAUER, la croissance de fibroblastes *in vitro*.

D'autre part, quel est le principe qui arrête la poussée vasculaire et fibroblastique et favorise de la sorte la poussée épidermique ? D'après nos observations, le pouvoir évolutif de cellules endothéliales et conjonctives s'atténue graduellement au fur et à mesure de la disparition des éléments stimulants (produits de nécrose et leucocytes polynucléaires). La différenciation de cellules conjonctives aboutit, pendant le ralentissement de leur croissance, à son point culminant, à la fibrillogénèse, c'est-à-dire à la formation de tissu scléreux définitif de cicatrice.



EVOLUTION DES ÉLÉMENTS CONJONCTIFS DANS LE BOURGEON



RÉSUMÉ

Notre travail comporte l'étude histologique de la régénération dans les cas de perte de substances cutanées expérimentales chez des animaux de différentes espèces zoologiques. Cette étude est faite sur la ligne biologique, sans interprétation médicale : nous avons donc examiné les caractères stationnaires ou évolutifs des éléments de tissus, sans tenir compte de leur fonction « normale » ou « pathologique ».

Nous avons constaté que chez les Poissons, l'Amphibien (Grenouille) et l'Oiseau (la Poule), l'évolution de la plaie présente un aspect histologique de *régénération simple*, c'est-à-dire de *reconstruction* de tissus avec des éléments préexistants, analogues à ceux du tissu détruit et se trouvant dans le voisinage immédiat de ce dernier. Sous l'influence de la lésion, chaque couche du tégument commence à proliférer pour combler la plaie. La prolifération de vaisseaux n'a lieu qu'après la reconstitution d'autres tissus. L'équilibre entre les différents éléments histologiques n'est pas troublé au cours de ce processus. Par conséquent, le tissu régénéré présente une structure analogue à celle du tissu détruit.

Ce mode de régénération a lieu également chez les Mammifères, mais sur une échelle très limitée (guérison de plaies « par première intention », d'après le terme des pathologistes). Son caractère change tout à fait dans les plaies présentant une vaste destruction de tissu.

Dans ces derniers cas, le processus de régénération subit une *déviation*. La poussée épidermique est arrêtée tout au début de la régénération. Contrairement au processus observé chez les Vertébrés inférieurs, la poussée vasculaire présente le phénomène initial. Les tissus préexistants se montrent indifférents à la stimulation par les facteurs de lésion (sauf certaines cellules de parois vasculaires). Il se produit une prolifération excessive de vaisseaux et du tissu conjonctif périvasculaire, le *bourgeonnement*, se terminant par la cicatrisation, c'est-à-dire la formation du tissu définitif de cicatrice ; ses éléments sont analogues à ceux du tissu détruit (avec apparition d'un élément nouveau : fibroglie, mais leur disposition

est complètement réorganisée. Il s'agit donc d'une *régénération déviée*, sous forme de *bourgeon de cicatrisation* et aboutissant à la *réorganisation du tissu*.

Pour étudier le mécanisme de ce phénomène nous avons examiné les caractères histologiques du bourgeon à ses différents stades. La période initiale (stade de détersion) est caractérisée par la présence d'œdème et de fibrine dans le voisinage du tissu nécrotisé et par l'afflux de leucocytes. En comparant ces résultats aux notions obtenues au moyen de cultures de tissus *in vitro*, de culture de monocellulaires, etc., nous avons conclu que l'imbibition endocellulaire, les produits de protéolyse du tissu nécrotisé et de fibrine, ainsi que les substances leucocytaires, présentent des facteurs stimulant la prolifération du tissu.

Or, contrairement à ce que nous avons constaté chez les Vertébrés inférieurs, l'équilibre des tissus n'est pas sauvegardé dans le bourgeon de cicatrisation, notamment certaines cellules de la paroi vasculaire se montrent particulièrement sensibles à l'influence de facteurs stimulants. Même dans l'organisme adulte ces cellules sont peu différenciées et possèdent un pouvoir évolutif très élevé. Par conséquent, leur prolifération est associée à la différenciation ; en se multipliant, elles se transforment dans le cours de plusieurs générations soit en endothélium définitif de capillaires, soit en cellules conjonctives (histiocytes et fibroblastes). Cette poussée vasculaire et conjonctive exerce un effet antagoniste sur la prolifération épidermique. Celle-ci ne reprend qu'après l'arrêt des premiers processus.

Les histiocytes et les fibroblastes ainsi engendrés possèdent également un pouvoir évolutif très élevé, se traduisant par des processus : 1) de *prolifération*, 2) de *transformation*, et 3) de *différenciation*.

1) La *prolifération* des fibroblastes et des histiocytes se présente d'abord sous forme de l'adventice de vaisseaux. Ensuite ces éléments conjonctifs deviennent tellement abondants que les foyers perivasculaires fusionnent en tissu conjonctif diffus.

2) Les histiocytes peuvent se *transformer* en fibroblastes et vice-versa. La transformation graduelle d'histiocytes est très marquée dans le tissu du bourgeon.

3) La *différenciation* de l'ectoplasme de cellules conjonctives se manifeste par la *fibrillogénèse*. Nous avons constaté que l'apparition de fibres collagènes dans le tissu néoformé n'a lieu qu'après la formation de l'ébauche du réseau par les prolongements de

fibroblastes et que l'évolution progressive de ce réseau de prolongements est accompagnée de la fibrillogénèse intense. Nous en concluons que les fibrilles collagènes se forment dans l'endoplasme de prolongements fibroblastiques constituant le réseau dense. Nos observations s'opposent aux théories attribuant à la fibrine un rôle essentiel dans la fibrillogénèse.

Nous avons étudié tout particulièrement un élément non connu du tissu de bourgeon, notamment les fibrogliés de Mallory. Nous avons pu faire de nombreuses observations sur les caractères (tinctoriels, chimiques), l'origine et l'évolution de ces éléments.

Notre étude histologique et chimique de ces éléments permet un diagnostic différentiel précis entre les fibrogliés et d'autres éléments intercellulaires (fibres collagènes et élastiques). La disposition caractéristique de fibrogliés, leurs rapports avec les cellules conjonctives dans le tissu, prouvent, d'après notre avis, leur origine à partir des fibroblastes et des histiocytes. Les fibrogliés sont particulièrement fréquentes, dans le voisinage de vaisseaux néoformés, ce qu'indique le rapport étiologique entre la néoformation de cellules conjonctives et la génèse de fibrogliés. Nous n'avons jamais trouvé de fibrogliés dans le tissu conjonctif stationnaire. Par contre, elles font apparition dès le début de la poussée conjonctive et se présentent dans tous les stades d'évolution du bourgeon. Nous en concluons que la formation de fibrogliés de Mallory est due à la néoformation conjonctive, et que ces éléments doivent être considérés comme produit de l'activité de cellules conjonctives néoformées et probablement de leur différenciation.

Il est remarquable que les facteurs stimulant le pouvoir évolutif de cellules vasculaires peu différenciées et de leurs descendants exercent une action analogue et dans un sens analogue sur les éléments sanguins apparentés, notamment sur les lymphocytes. Ces derniers abandonnent le courant sanguin et pénètrent dans le tissu du bourgeon. Là, ils se transforment en histiocytes douées du même pouvoir évolutif que manifestent les éléments analogues du tissu : c'est-à-dire, ils se multiplient et se transforment en fibroblastes.

Nombre de lymphocytes subissent une transformation en cellules plasmiques (les plasmazellen). Nous avons fait une étude détaillée de ces éléments dont la morphologie est relativement peu examinée et dont la fonction est peu élucidée. Nous avons pu établir certains principes de diagnostic différentiel entre les lymphocytes et les cellules plasmiques (caractères du noyau et du cytoplasme, dis-

position de cellules dans le tissu). De même, nous avons observé des formes de transition entre les deux éléments, démontrant l'origine lymphocytaire des cellules plasmiques. Quant à la fonction de ces derniers, ils ne sont pas doués du pouvoir d'absorption et de phagocytose contrairement aux lymphocytes, mais les produits de ces deux éléments exercent apparemment une action stimulante sur le processus de cicatrisation.

Nous avons étudié tout particulièrement l'ordre chronologique de l'évolution de divers éléments cellulaires dans le bourgeon. Nous tâchons de résumer brièvement nos résultats dans quelques tables schématiques ci-dessous.

TABLE I. — ÉVOLUTION DES ÉLÉMENTS DU TISSU CUTANÉ DANS LE BOURGEON

	<i>Epiderme</i>	<i>Cellules conjonctives</i> {	<i>histiocytes</i> <i>fibroblastes</i> }	<i>Fibres</i> <i>collagènes</i>	<i>Fibroglies</i> <i>de Mallory</i>	<i>Phénomènes</i> <i>associés</i>
I ^{er} stade (détrition)	préformé début de régénération, dégringolade épidermique et son arrêt)	préformées nécrotylisation ou émigration de quelques cellules dans le caillot sanguin	néoformés à partir de vaisseaux	nécrotylisation des fibres préformées	aucune présence de fibroglies dans le tissu stationnaire	1) œdème 2) afflux de polymucine 3) différenciation de cellules de paroi vasculaire
II ^e stade (organitisation)	Etat stationnaire	1) prolifération 2) transformation 3) différenciation fibrillogénèse, fibrillogénèse	} (histiocytes fibroblastes)			poussée vasculaire
III ^e stade (sclérotisation)	poussée épidermique	ralentissement et arrêt de la prolifération	fibrillogénèse interne formation du tissu scléreux		formation de fibroglies formation de fibroglies	infiltration par les lymphocytes et les plasmazellen

TABLE II. — POUSÉE VASCULAIRE — DISPOSITION DES VAISSEAUX NÉOFORMÉS

VAISSEAUX CAPILLAIRES PRÉFORMÉS

	<i>Tubes néoformés</i> (sous forme d'éventail)	<i>Caractère de l'adhérence</i>
Premier stade d'édification	Aucun branchement. Aucune anastomose pendant le trajet, boucles au-dessous de la surface.	Foyers du tissu conjonctif situés concentriquement autour des vaisseaux.
Deuxième stade d'organisation	Anastomoses multiples. Formation d'un réseau capillaire. Thrombose et oblitération d'un nombre de capillaires.	Les foyers paravasculaires sont fusionnés dans une couche continue du tissu conjonctif.
Troisième stade de cicatrisation	Les capillaires s'anastomosent par les branches latérales, oblitération et étouffement de la plupart des vaisseaux.	Tissu sclérotique dense, riche en collagènes et en fibroglies, pauvre en fibres élastiques.

TABLE III. — SORT DES ÉLÉMENTS SANGUINS DANS LE BOURGEON

I ^{er} stade (dérivation)	leucocytes polynucléaires	lymphocytes
	immigration et autolyse	immigration de cellules rares
	(leurs produits stimulent la pous- sée conjonctive)	
II ^e stade (organisation)	autolyse et disparition	immigration de nombreux lymphocytes
		— plasmazellen
		macrophages
		macrophages
		fibroblastes
III ^e stade (sclérotisation)	la présence de leucocytes empêche la cicatrisation	lymphocytes plasmazellen leurs produits favorisant la cicatrisation)

En somme, notre définition des processus de bourgeonnement et de cicatrisation en tant que « régénération déviée », est confirmée par nos observations sur l'évolution des éléments de tissus dans les plaies expérimentales. La régénération simple est déviée chez les Mammifères par la prolifération abondante de vaisseaux et du tissu conjonctif, empêchant pendant une période de temps, la poussée épidermique, et modifiant de la sorte le caractère de la structure définitive de la cicatrice.

Ce phénomène de la poussée vasculaire excessive est dû à la présence dans la paroi vasculaire chez les Mammifères d'îlots de cellules peu différenciées : leur prolifération et leur différenciation déterminent la structure du bourgeon et de la cicatrice.

En autres termes, le bourgeon de cicatrisation est un phénomène de prolifération et de différenciation de plusieurs groupes de cellules peu différenciées. Il présente donc une analogie complète avec le bourgeon de régénération, ayant lieu chez les Vertébrés inférieurs : chez ces derniers, après la perte d'une partie de l'organisme, par exemple d'une extrémité ou de la queue, le tissu voisinant avec la plaie prolifère un bourgeon de cellules ; celles-ci possèdent un pouvoir évolutif extraordinaire et forment au moyen de leur prolifération et de leur différenciation à la structure détruite. Le bourgeon de régénération peut présenter des phénomènes de déviation (dédoublément, etc.) analogue au bourgeon de cicatrisation.

Par conséquent, la différence entre les deux types de bourgeon consiste dans la disposition de leurs ébauches : dans le bourgeon de régénération la totalité du moignon du tissu conservé produit l'ébauche du bourgeon, tandis que dans le bourgeon de cicatrisation, les ébauches sont dispersées dans le tissu stationnaire sous forme d'îlots de cellules peu différenciées de capillaires vasculaires.

Ce caractère du tissu des Mammifères — quelques îlots des éléments possèdent le pouvoir évolutif disséminé dans une masse de tissu peu actif — explique la présence exclusive du bourgeonnement dans ce groupe zoologique. Cet agglomérat d'éléments de différents pouvoirs évolutifs présente un terrain favorable pour le *déséquilibre du tissu*, pour la *régénération déviée*. Par contre, dans le tissu des Vertébrés inférieurs (Poissons, Amphibiens, Oiseaux) dont tous les éléments possèdent un pouvoir évolutif assez élevé, la lésion ne trouble pas l'équilibre de tissu et ne provoque que la régénération simple, c'est-à-dire la reconstitution régulière de la structure détruite.

PLANCHE I

PLANCHE I

FIG. 1 (Bourgeon de deux jours).

La lumière vasculaire est nettement bordée par les cellules endothéliales formant le tube. Ces cellules relativement petites à noyau large font saillie dans la lumière. Le vaisseau contient du sang laqué avec quelques leucocytes polynucléaires. La réaction histocytaire est nettement prononcée autour de ce vaisseau. La trame collagène fait complètement défaut et n'est pas encore formée.

FIG. 2 (Bourgeon de dix jours).

Le perithélium est épais. Les fibres collagènes entremêlées aux histiocytes et fibroblastes se dirigent dans tous les sens. Ces cellules adventitielles contiennent des fibrogliés.

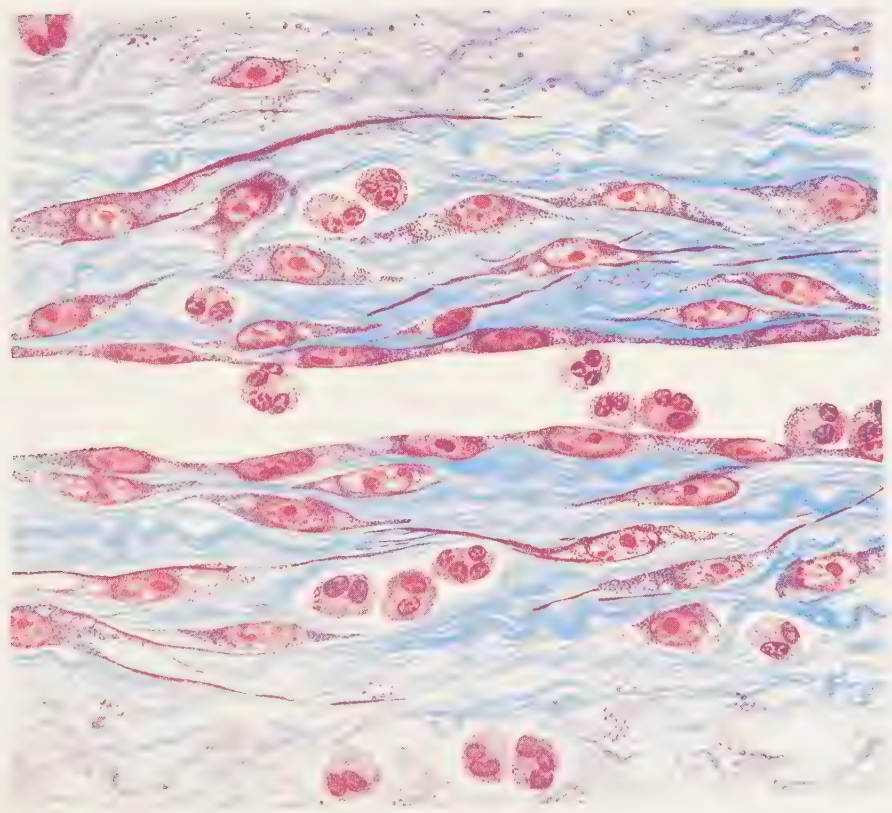
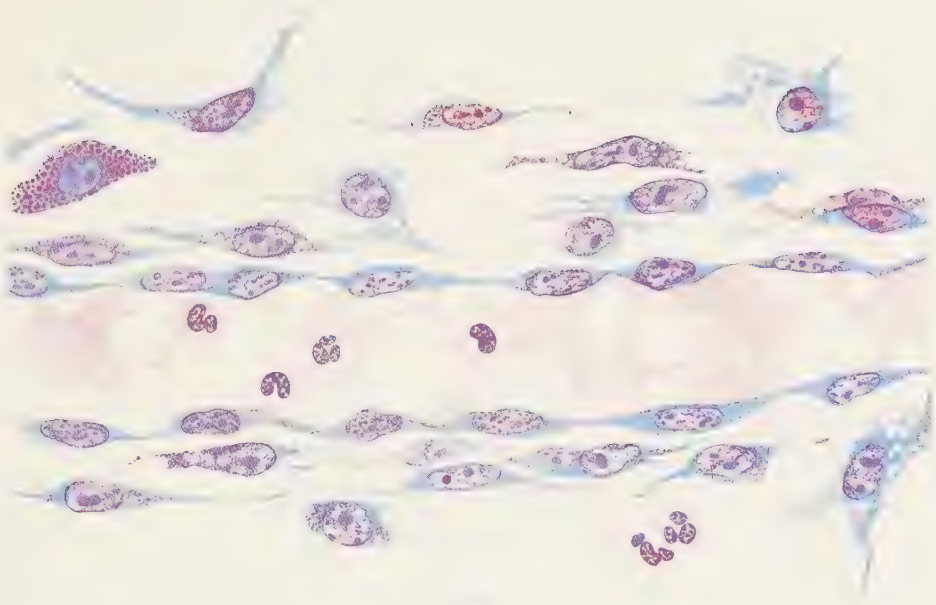


PLANCHE II

PLANCHE II

FIG. 3.

Première apparition des fibres collagènes à partir du perithelium. Œdème environnant contenant quelques fibrilles dissociées de l'ancienne trame.

FIG. 4

A remarquer l'abondance des fibroglyes et leur disposition plexiforme dans un tissu cicatriciel.

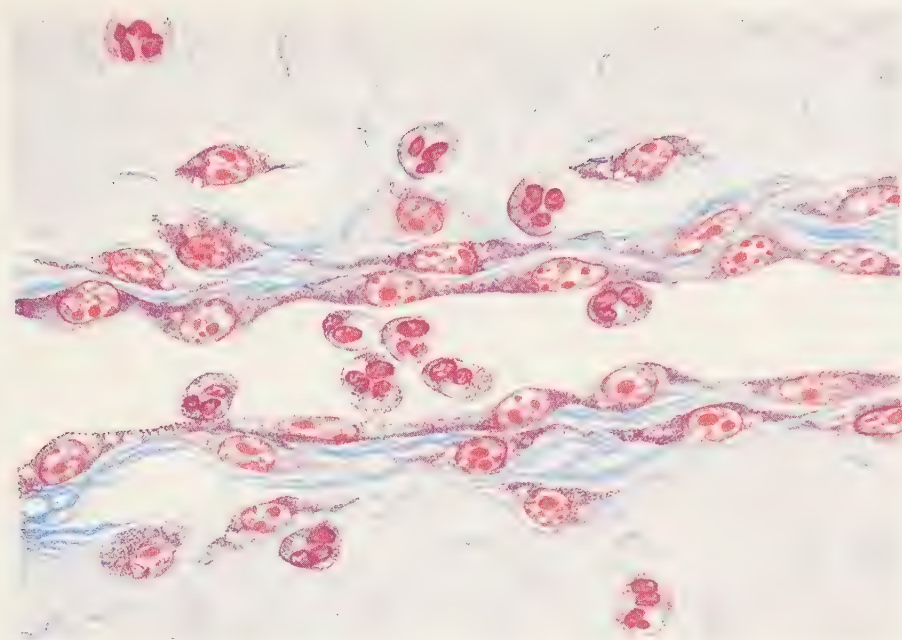


Fig. 1

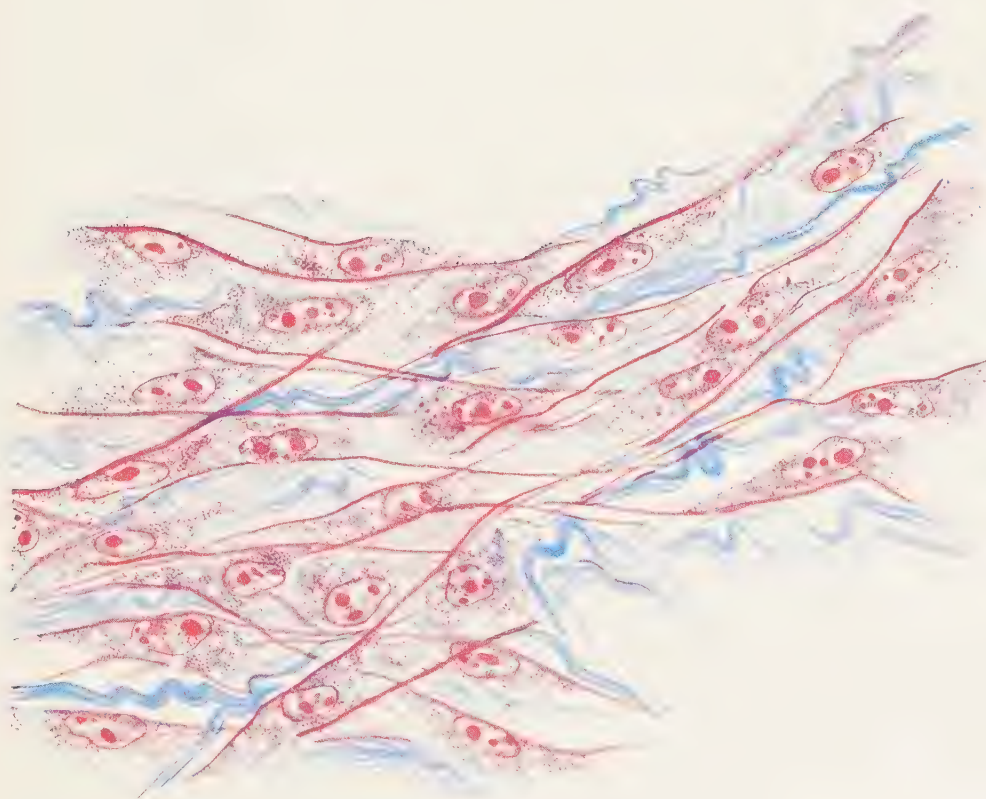


Fig. 2

BIBLIOGRAPHIE

- ALFEEJEWA S. : Über die Silberimprägnation der Retikulinfasern. Mitteilungen aus dem wissenschaftlichen Institut. Bd 8. 1924. St. Petersburg. Inaug.-Diss 1922, St-Petersburg.
- ALFEEJEWA S. — Über die embryonale Histogenese der Kollagen und reticulären Fasern des Bindegewebes bei Säugethieren. (Zeit. für zellforsch. u. micr. Anat. 1925, t. 3, p. 149.)
- ADAMAS J. : Hunterian Lecture on peritoneal adhesions. The Lancet 8/III, 1913, p. 663.
- ALMKWIST J. : Über die Emigrationsfähigkeit der Lymphocyten. — Virch. Arch. Bd 169. S. 17 1902.
- D'ADONA Seraf. : Über Entstehung der Bindegewebsfasern bei atherosklerotischer Aortenverdickung. Zeitschr. f. wiss. Zool. Bd 109 1914.
- APPEL : Die Herkunft des Fibrins seröser Häute. Inaug.-Diss. Göttingen. 1894.
- ARNOLD : Experimentelle Untersuchungen über die Entwicklung der Blutkapillaren. Virch. Arch. Bd. 53 H. I. S. 70. 1871. Ebenda Bd. 54 H. 3. S. 408. — Ebenda Bd. 54 H. I. S. 1.
- ASCHOFF : Zur Begriffsbestimmung der Entzündung. Ziegl. Beitr. Bd. 68. S. I. 1911.
- ASCHOFF L. : Das Reticulo-endotheliale system. (Ergebn. der inneren Mediz. W. Kinder Klin 1924. t. 26).
- ASCHOFF (L.) et KIYONO (K.). : Zur Frage der Grossen Mononucleären Fol. Hematolog. Arch. Bd. 15, 5. 363. 1913.
- ANDRAL : Clinique medicale, Tome IV. p. 537.
- BACK A. : Origine et développement du mésenchyme chez les Salmonidés. Arch. An. Micr. t. 28. 1932. Paris.
- BAISCH : Beitr. z. Geb. u. Gyn. IX 1903.
- BATSELL : A study of the développement of connective tissue in the amphibia. The Amer. Jour. Vol. 28. 1921.
- BATSOLO : A cause of peritoneal adhesions in new bacillus, the bacillus adhaesioformis. Med. Record. New-York V. LXXXV. N. 10 mars 7. 1914. Ref. Zbl. f. Ch. Nr. 20 S. 858. 1914.
- BAUMGARTEN P. : Über die sogenannte Organisation des Trombes Zbl. f. d. med. Wissensch. Nr. 34. 1876.
- BAUMGARTEN P. : Berl. klin. Woch. Nr. 5 : 1879.

- BEATTIE : The cells of inflammatory exudation. J. of. Pathol. and Bacteriol. Vol. 8, 1913.
- BENEDICT A.-L. : Intestinal adhäsions and the report of a case illustrating elasticity of the hepatic support (hepatoptosis). Intern. Clin. Phila I. 74-80. 15 sept. 1905.
- BILROTH : Untersuchungen über Entwicklung der Blutgefäße. 1856.
- BLOOM W. : The transformation of the lymphocytes of the thoracic duct of the rabbit in to polyblast in tissue culture.
- BOLL : Untersuchungen über den Bau und die Entwicklung der Gewebe. 2. Abt. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 8.
- BONNAMOUR : Symphyse pleuro-péritonéale totale. Lyon Med. CH 1087. 1904.
- BORST M. : Das Verhalten der Endothelien bei der akuten und chronischen Entzündung. Verhandl. d. phys. med. Gesellsch. zu Würzburg. Bd. 34 S. I. 28/I. 1897.
- BORST M. : Zur Pathologie der serösen Deckzellen. Vich. Arch. Bd. 162 S. 94. 1900.
- BRACHET A. : Traités d'Embryologie des Vertébrés, 1921.
- BRUN : Contribution alla conoscenza dell' istigenesi delle fibro collagène. Ref. Mon. Zool. Ital. Ann. XX. No. 8. 1909.
- V. BRUNN : Über die Entzündung seröser Häute mit besonderer Berücksichtigung der Rolle der Serosa-Deckzellen. Ziegl. Beitr. Bd. 30 S. 417. 1901.
- BUHL⁶ : Das Faserstoffexsudat. Sitzber. d. Münch Akad. Bd. 2. 1863.
- BUMM : Über Darmverschiebungen nach Laparotomien. Münch Med Wochschr. 1888. Nr. 16. S. 267.
- BUNGNER : Über die Einheilung von Fremdkörpern unter Einwirkung chemischer und mikroporositärer Schädlichkeiten. Ziegl. Beitr. Bd. XIX, Jena 1896.
- BURROWS, MONTROSE T. : The tissue culture as a physiological method. Publ. of. Cornell Univ. Med. College. Studies from the Department of Anatomy, Vol. IV, 1913-1914.
- BUSSE : Über Züchtungsversuche nach Carrel. Bericht über die 17 Tg. der. deutsch. Pathol. Ges. München 1914. Zbl. f. allg. Pathol. Bd. 25. Nr. 9.
- BUTTNER F. : Untersuchungen über das Verhalten der Peritoneale pitheilien bei Entzündung. Beitr. z. path. Anat. u. Pathol. (Ziegler). Bd. 23. S. 453. 1899.
- CAJAL (R.). : Quelques antécédents historiques ignorés sur les Plasmazellen. Anat. Auz. Bd. 29. 4. 666. 1906.
- CALLUM : Die Beziehungen der Lymphgefäße zum Bindegewebe. Arch. f. Anat. u. Phys. Anat. Abt. 1902.
- CARREL : Berliner Klin. Wochschr Bd. 48 1911. The Journal of. exp. Md. V. 15, 1912.
- CARREL : Berliner Klin. Woehschr Nr. 24 Bd. 49. 1913. The Journ. of exp. Med. V. 17. 1913. Ebenda V. 18. 1913. Ebenda V. 20. 1914.
- CARREL A. et EBELING. — Pures cultures of large mononuclear leucocytes. (Journ. Exp. Med. 1922, t. 36, p. 365).
- CONHEIM J. : De Puogenesi in tunicis sersis. (Inaug. Diss Berlin, 1861).
- CORNIL : Des modifications que subissent les cellules endothéliales dans les inflammations. Arch. de Med. expér., t. 9, 1897.

- CORNIL (L.) et MOSINGER (M.) : Considérations générales sur le processus de sclérose. (Annales An. path., 1929, t. 6, p. 951).
- DANTSCHAROFF : 1) Untersuchungen über die Entwicklung des Blutes und Bindegewebes bei den Vögeln.
2) Das lockere Bindegewebe des Hühnchens im fetalen Leben.
3) Origin of the blood cells. Development of hematopoietic organs and regeneration of the blood cells from standpoint of the monophyletic school. Anat. record Bd. 10. 1916.
- DOMINICI : Sur l'histologie de la rate à l'état normal et anormal. Arch. de med. exper. t. 12. 1900. Polynucléaires et macrophages. Arch. de med. exp. et d'Anat. path., t. XIV, p. 1, 1902.
- DOMINICI : Etude sur le tissu conjonctif et les organes hémat. Arch. Anat. microsc. 1920, t. 17, pp. 3 et 82.
- DUBREUIL. — Leçons sur les cellules conjonctives et leurs aptitudes réaction. Bordeaux 1912.
- EBELING A. : A ten year old strain of fibroblastes Journ. of exp. méd. Bd. 35, 1922.
- FAURÉ-FREMIET : La cinétique du développement. Presses Universitaires, 1928. Paris.
- FAURÉ-FREMIET. — Etude sur les abcès provoqués par les injections de substances non septiques. Ann. Med. leg., mai-juin 1920.
- FAURÉ-FREMIET et PFULB. — Etude clinique et histologique sur la cicatrisation des brûlures avec les pansements isolants à base de paraffine.
- FERGUSON : The application of the silver impregnation method of Bielschowsky to reticular and other connective tissues. Amer. j. of Anat. V. 12, p. 277. 1911-12.
- FISCHER A. : Gewebezüchtung 1927.
- FLEMMING : Die Histogenese der Stützsubstanzen der Binde substanz. Handb. d. vergl. u. exp. Entwicklungslehre der Wirbeltiere von O. Hertwig. Bd. 3. II. Teil. Jena, Fischer 1906.
- FOLLY : Considérations générales sur les adhérences intrapéritonéales douloureuses de l'intestin. Arch. de med. et de pharm. milit. H. 5 1905. Ref. Z. f. Ch. Nr. 27, S. 721. 1905.
- FRAISE : Die Refeneration von Gewebe, und Organen Cassel S. 60, 1885.
- FRANCOISEE : Recherches sur le développement des vaisseaux et du sang dans le grand épiploon du lapin. Arch. d. Biol. V. XIII.
- GENDRIN : Anatomische Beschreibung der Entzündung... Übersetzt von Radius. Bd. II. Zit. n. Mayer.
- GENGOU O. : Contribution à l'étude de l'adhesion moléculaire et de son intervention dans divers phénomènes biologiques. Zentr. f. Bacter. I. Abt. Jena XLIII. Rep. 401-413, 1908-1909.
- GEORGEWSKY : Über die fibrinöse Entzündung der serösen Häute, hervorgehen durch Jodpräparate. Ziegl. Beitr. zpath. Anat. Bd. 25. S. 447. 1899.
- GERBER : Pathol. Anat.
- GERSONY R. : Peritoneale Adhäsionen und ihre Beziehungen zum weiblichen Genitale. Wien. kl. Woch. S. 601, 1899. über eine typische peritoneale Adhäsion Beil. z. Z. f. Ch. Nr. 27, S. 115.

1899. Verh. des 28. Congr. der deutsch. Gesellsch. f. Chir. Berlin
1899. Sem. Med., p. 133, 1899.
- GOLDWINSKY : Zur Kenntnis der Histogenese der Bindegewebstibrillen.
Anat. Hefte. 33. 1907.
- GOLTBREW : Beiträge zur Kenntnis des Baues und der Entwicklungsgeschichte der Kapillargefäße des Frosches. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 5. 1869.
- GRAWITZ P. : Über die Gewebsveränderungen bei der Entzündung und ihre biologische Bedeutung. Verhandl. d. deut. Gesellsch. f. Ch. Bd. II. 1892.
- GRYNFELT E. : Histogénèse de la trame collagène dans le tissu de cicatrice du conjonctif lâche au cours des suppurations expérimentales.
- GUIBERT H.-J. : Le comportement de la trame collagène au cours de l'inflammation expériment. thèse Med. Montpellier 1927, n° 33.
- HANZEN : Untersuchungen über die Gruppe der Bindegewebssubstanzen. Der Hialinknorpel. Anat. Hefte Bd. 27 1905. Über die Genese einiger Bindegewebsgrundsubstanzen. Anat. Anzeig. Bd. 16. 1899.
- HARRISON : Anat. Record V. I. 1906-1908. Amer. J. of. Anatomy V. 5. 19. Anat. Record. V. 6. 1912.
- HEIDENHEIM : Beiträge zur Aufklärung des wahren Wesens der faserförmigen Differenzierungen. Anat. Anz. I. 1892.
- HERTZ R. : Über Jod und Jod-Verbindungen. Virch. Arch. Bd. 155. S. 45. 1899. Studien über Entzündung seröser Häute. Münch med. Woch. Nr. 7. S. 213. 1900. Über die Herkunft des Fibrins und die Entstehung von Verwachsungen bei akuter adhäsiver Entzündung seröser Häute. Virch. Arch. Bd. 160 S. 365. 1900. Weitere Studien über die Entzündung seröser Häute. Virch. Arch. Bd. 167. S. 161. 1902.
- HENNINGA et LOHR. — Origine et structure ultramicroscopique de la substance collagène. C. R. Ass. An. Liege 1926. Sur la nature et la genèse des fibres collagène. (Bul. d'Histol., 1926, t. III, pp. 125 et 201).
- HERZOG G. : Experimentelle Untersuchungen über die Einheilung von Fremdkörpern. Ziegl. Beitr. Bd. 61. S. 325. 1916.
- HERNHEIMER G. : Über fibrinöse Entzündungen des Darmes und der serösen Häute. Virch. Arch. Bd. 162. S. 443. 1900.
- HENLE : Allgemeine Anat. 1841.
- HUNTER J. zit. n. J. MEYER). — Versuche über das Blut, die Entzündung und die Schubwunden. A. D. Engl. v. Hebenstreit. Bd. I. S. 10.
- JOLLY : Traité d'Hématologie. 1928.
- JOLLY : Sur la survie des cellules au dehors de l'organisme. Comp. rend. de la soc. biol. T. 69. 1910.
- KIYONO K. : Die vitale Karminspeicherung. Jena 1914.
- KIYONO : Zur frage der grossen mononukleäre. (Fol. Haematologica 1913. t. 15. p. 149).
- KOLLICKER A. : Handbuch der Gewebelehre. Leipzig 1889.
- KRAUSPE : Beiträge zur Kenntnis der Gitterfasern mit besonderer Berücksichtigung der Niere. Virch. Arch. Bd. 237. H. 3. 1922.

- KRICKENBERG und RIBBERT : Zentrbl. f. Gyn., 1885. Nr 21.
- LABESSE : Sur l'histogénèse de la fibre collagène et de la substance fondamentale, etc... Arch. d'Anat. micr., t. VI, p. 99, 1903. Comment se constitue la fibre conjonctive adulte ou faisceau de fibrilles. C. r. d. s. d. B. T. 76, p. 235, 1914. La structure lamelleuse du tissu conjonctif lâche chez la torpille. Arch. d'Anat. micr. V. XVI, p. 67, 1914-1915.
- LAMBERT und HANES : Beobachtungen an Gewebekulturen in vitro. Virch. Arch. Bd. 211, 1913.
- LEBERT et PRÉVOST : Annales des sciences natur., 1844.
- LEJARS F. — Diagnostic et traitement des accidents dus aux adhérences et aux brides péritonéales. Sem. Med., N° 12, XXIV, p. 89-93. Paris 1904.
- LETULLE : Inflammation et hypertrophies inflammatoires. Arch. générales de méd. (Paris 1892, Masson), II, p. 403, 1892.
- LEMI : Trattato di istologia. Torino 1927.
- LEVIS : Développement of connective tissue fibres in tissue cultures of chick embryos.
- LUKJANOFF : Verh. d. V. allruss chir. Kongr. (PIROGOFF). St Petersburg.
- LWOFF B. : Ueber die Entwicklung der Fibrillen des Bindegewebes Sitzber d. Kais. Akad. d. Wiss. Math. Naturw. Kl. Bd. 98. Abt. 3.
- MAILL. : Das reticulirte Gewebe und seine Beziehungen zu den Bindegewebsfibrillen Abhandl. d. k. Sächs Ges. d. Wiss Math-Phys. Kl. Bd. 17, 1891.
- MARCHAND A. : Handbuch der Allgemeine Pathologie, 1927.
- MARCHAND F. : Fortschritte der Medizin Nr 8, 1894. Zur Kenntnis der fibrinösen Exsudation bei Entzündungen. Virch. Arch. Bd. 145, S. 279, 1896. Über die bei Entzündungen in der Peritonealhohle auftretenden Zellformen. Verh. deut. path. Gesellsch. I Tag. 1898 S. 63. Der Proceß der Wundheilung. Deut. Chir. Lieferung 16 Aufl. Capit. XXI. S. 293, 1901. Zbl. f. allg. Pathol. S. 91, 1913. Über die Herkunft der Lymphocyten und ihre Schicksale bei dr. Entzündung. Verh. d. deut. Path. Ges 1913. Über den Entzündungsbegriff. Eine kritische Studie Virch. Arch. Bd. 234, 1921.
- MARESCH : Über Gitterfasern der Leber und die Gerwendbarkeit der Methode Bielschowsky zur Darstellung feinsten Bindegewebsfibrillen. Z. f. allg. Path. u. path. Anat. Bd. 16, 1905.
- MAXIMOW. — Handbuch der Mikroskopischen anatomie des Menschen t. II, 1927. (Die Gewebe. On y trouvera ses nombreux travaux sur l'histogénèse de la trame collagène sur les cellules adventielles, etc...)
- MERKEL : Über das Bindegewebe der Nabelschnur. Erg. Hefte z. B. N. Anat. Anz. 1893.
- METCHINKOF. — Leçon sur la pathologie comparée de l'inflammation. Paris, Masson 1892.
- MEWES : Über Strukturen in den Zellen, sowie über die Entschelung der Bindegewebsfibrillen. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 75 S. 149, 1910.
- MÖLLERPOFF : Handbuch der Mikroskopischen Anatomie des Menschen, t. I, 1927.
- MORRIS R.-T. — Peritonéal adhesions, prevention of recurrence. Bufalo med. Journ. Jan 1905. Ref. Z. f. Ch. Nr. 10 S. 263, 1905.

- Adhesions of the upper abdomen *Annals of Surg.* p. 804, Juni 1912. *Ref. Z. f. Ch.* Nr. 37 S. 1265. 1912. Peritonéal adhesion of the insidious toxic group. *Med. Record N. J.* 12. 4. 13, vol. LXXXVIII, Nr. 15. *Ref. Z. f. Ch.* Nr. 27, S. 1075, 1913. Note on adventitious tissues of the abdominal cavity. *Am. J. Obst. N. J.* LXXVIII 1073 bis, 1078, 1013). *Tr. Am. Ass. Obst. et Gyn.* York XXVI, 367-376, 1914.
- NAGEOTTE J. : L'organisation de la matière dans ses rapports avec la vie, Paris 1922. On y trouvera ses nombreux travaux sur l'histogénèse de la trame collagène sur les fibroglies, etc...
- NEUMANN : Die pikrokarminfärbung und ihre Anwendung auf die Entzündungslehre. *Arch. f. mikr. Anat.* Bd XVIII S. 130, 1880. Fibrinoïde Degeneration und fibrinose Exsudation. *Virch. Arch.* Bd 146, S. 193, 1896. Zur Kenntnis der fibrinoïden Degeneration des Bindegewebes bei Entzündung. *Virch. Arch.* Bd. 144, S. 201, 1896. Die Variabilität der Leukozyten zugleich ein Beitrag zur Entzündungslehre. *Virch. Arch.* Bd. 174, S. 41, 1903. Zur Verständigung über Fragen der Entzündungslehre. *Ziegl. Beitr.* Bd. 64 S. I. 1918.
- ORTH : Über die Fibrinbildung an serösen Schleimhäuten *Kgl. Ges. d. Wiss. Göttingen.* H. 3, 1896.
- PAGET : Bericht über die Leistungen der pathologischen Anatomie von Virchow. (Kanstatt, Jahresbericht), II, 1850.
- PARAT : Rapports des cellules hépatiques et des cellules sanguines dans le foie embryonnaire du cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, 1923.
- PERRONCITO. — Régénération et cicatrisation des blessures. *Bull. Soc. Sc. Med. de Montpellier*, 1926.
- PLICARD : Evolution de la plaie de guerre. Paris 1918.
- PRENANT M. : 1) Recherches sur le parenchyme des phatelmintes. *Arch. Morphol. Exp. gén.* fasc. 5. 2) Nouvelles remarques sur le parenchyme des phatelmintes. *Bul. Soc. Zol. Fr.* XLVII.
- RANVIER : De l'endothélium du péritoine et des modifications qu'il subit dans l'inflammation expérimentale. *C. R. d. L'Acad. de sc. Joun. T. CXII, N° 16*, p. 242, 1891.
- RENAUT J. : Sur les fibrilles conjonctives *C. R. d. S. Biol.*, t. 56, 1904. Les cellules connectives rhagiocrines. *Arch. d'Anat. mikr.* t. IX. Fasc. III et IV, 1907.
- ROHARDSON : Studies ou peritonéal adhésions. *Annals of Surg.* Bd. 54. p. 758. 1911. *Ref. Z. f. Ch.* Nr. II S. 371, 1912.
- SALTYKOW : Beiträge zur Histologie der Entzündung der serösen Häute. *Ziegl. Beitr.* Bd. 29 S. 233, 1901.
- SAVY P. : Les fausses affections viscérales par péritonite adhésive. (Vertauschung anderer Krankheitsbilder durch primäre adhésive Peritonitis). *Journ. d. med. de Lyon* Jg. 3 Nr. 61, S. 423-435, 1922.
- SCAPIER Joseph : Syphilis et cancer, étude histo-pathologique. Les Néoplasmes, t. V, 1922. Les fibroglies dans les tumeurs bénignes *C. R. N.*, 1933.
- SCHAEFFER J. : Lehrbuch der Histologie und Histogenese, 1923.
- STUDNICKA : Schematische Darstellungen zur Entwicklungsgeschichte einiger Gewebe. *Anat. Anz.* Bd. 22, 1902-1903.

- SZILY : Über das Entstehen eines fibrillären Stützgewebes und dessen Verhältnis zur Glaskörperfrage. Anat. Hefte Abt. I, Bd. 35.
- TIERSCH : Zit. n. v. Pitha und Bilroth. Handb. d. allg. u. sp. Ch.
- THOMA : Untersuchung über die Histogenese und Histomechanik des Gefäßsystems Stuttgart, 1893.
- THOMSON : Experimentelle Untersuchungen über die Entstehung der Adhäsionen in der Bauchhöhle nach Laparotomien. Zbl. f. Gyn. Bd. XV, 1891. Über Entzündung A. d. Engl. v. Krukenberg t. I, p. 347 (n. Meyer).
- TOUPET : Modifications cellulaires dans l'inflammation simple du per. Nach Buttner. Thèse, Paris 1897.
- TSCHASCHIN : Über die Herkunft und Entstehungsweise der lymphozytoiden (leukozytoiden). Zellen der Polyblasten bei der Entzündung. Fol. Haem. Arch. Bd. 16. S. 247, 1913. Über die ruhenden Wanderzellen und ihre Beziehungen zu den anderen Zellsformen usw. Fol. Haem. Arch. Bd. 17, 1913.
- VERMOREL : Recherches anatomiques et expérimentales sur l'inflammation pleurale. Thèse de Paris, 1898.
- VIRCHOW : Zit. n. J. Meyer. Verh. d. phys. med. Gesellsch. Bd. I, S. 143.
- VOGEL K. : Klinische und experimentelle Beiträge zur Frage der peritonealen Adhäsionen (Habilitationsschrift). Deut. Zeitschr. f. Ch. LXIII. S. 296, 1902. Zur Frage der Verhütung der Rezidive peritonealer Adhäsionen. Zeitschr. f. Ch. Nr. 37. S. 745, 1916. Ebenda Nr. 30, S. 666, 1917.
- WAGNER E. : Das fibrinöse Exsudat Handb. d. allg. Path. 6, Aufl. S. 33, 1874.
- WAHL : Langenbecks Arch. 38, S. 233.
- WALDEYER : Über Bindegewebszellen, insbesondere über Plasmazellen Sitzb. d. Kgl. preu. Akad. d. Wiss zu Berlin 1895.
- WERESCHINSKI A. : Deut. Zeitschr. f. Ch. Bd. 187, 1924. Arch. f. kl. Chir. Bd. 135. Festschnitff. Prof. N. Petroff. Petersburg 1924. Festschrift f. prof. L. Okintchiz. Petersburg 1924. Haematologica 1925. Virch. Arch. Bd. 255.
- WILLIAMSON, CARL and MANN FRANK C. : Postoperative peritoneal. Adhesions. An exper. study. Div. of. exp. surg. and pathol. Rochester. Surg. Gyn. and Obst. Bd. 34, Nr. 5 S. 674-676, 1922. Ref. Zentralorg. f. g. Ch. u. ihre Grenzg. Bd. XIX. H. 6, S. 280.
- WINTREBERT : C. R. S. B., 1904-1906.
- WLASSOW und SEPP : Zur Frage bezüglich der Bewegung und der Emigration der Lymphozyten des Blutes. Virch. Arch. Bd. CLXXVI, S. 185, 1904.
- WOLFF und TARDY : Über die experimentelle Erzeugung von Lymphozytersudaten. Berl. klin. Woch. Nr. 49, S. 1273, 1904.
- ZACHARIADES : Sur la nature des Fibrilles conjonctives avec collagène, etc. C. R. S. Biol., t. 56, 1904.
- ZACHARIADES : Du développement de la fibrille conjonctive.
- ZIMMERMANN : Erkenntnis theoretischer Anmerkungen zu Huecks. Lehre von Mesenchym. Virch. Arch. Bd. 236, 1922.
-

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

LA RÉGÉNÉRATION CHEZ LES ANIMAUX LA MÉTAMORPHOSE DES AMPHIBIENS

Vu et approuvé :
Paris, le 30 juin 1933
Le Doyen
de la Faculté des Sciences,
Ch. MAURAIN.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur
de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

